

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Estudio clínico y analítico de la encefalopatía pancreática

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Francisco Javier Moreno Moraga

DIRECTOR:

Vicente Gilsanz García

Madrid, 2015

TP
1983
170

Francisco Javier Moreno Moraga



X-53-117493-9

ESTUDIO CLINICO Y ANALITICO DE LA ENCEFALOPATIA PANCREATICA

Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
1983



Colección Tesis Doctorales. Nº 170/83

© Francisco Javier Moreno Moraga
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1983
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-23185-1983

ESTUDIO CLINICO Y ANALITICO
DE LA
"ENCEFALOPATIA PANCREATICA"

Tesis realizada por :

Fco. Javier MORENO MORAGA

dirigida por :

Prof. Dr.D. Vicente GILSANZ



HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS
DE LA
FACULTAD DE MEDICINA
MADRID - 3

D. VICENTE GILSANZ GARCIA, CATEDRATICO DE PATOLOGIA Y
CLINICA MEDICA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNI-
VERSIDAD COMPLUTENSE

Certifico: Que D. FRANCISCO JAVIER MORENO MORAGA ha rea-
lizado los trabajos clínicos y experimen-
tales reflejados en la presente Tesis Doc-
total titulada "ESTUDIO CLINICO Y ANALITICO
DE LA ENCEFALOPATIA PANCREATICA", bajo mi
dirección, en la Cátedra I de Patología y
Clínica Médica del Hospital Clínico de San
Carlos de la Facultad de Medicina de la
Universidad Complutense y en la Universität
Klinik Eppendorf de Hamburgo. Y considero
dicha Tesis adecuada para optar al Grado
de Doctor.

Madrid, veintitrés de marzo de mil novecientos ochen-
ta y dos.



V. Gilanz

III

A Dagmar

PROLOGO

Esta Tesis es el resultado de más de cinco años de trabajo personal, pero como todo trabajo de investigación es también fruto de la colaboración de varias personas. Su realización no hubiera sido posible sin la desinteresada e inestimable cooperación de numerosos médicos, enfermeras y auxiliares del HOSPITAL CLINICO y de la UNIVERSITÄTS KLINIK EPPENDORF. No siendo posible citarlos individualmente, agradezco colectivamente a todos que colaboraron a la realización del estudio prospectivo de la "Encefalopatía Pancreática".

Quiero hacer constar el agradecimiento a mi maestro el Prof. V. GILSANZ, quien nos encomendó en 1976 la iniciación de una investigación sobre la encefalopatía pancreática, animándome posteriormente a la realización de la tesis doctoral sobre dicho tema. Sin la inspiración, dirección y estímulo constante del Prof. V. GILSANZ, no hubiera sido posible llevar a cabo este trabajo.

También es mi deseo resaltar la extraordinaria inspiración del Prof. R.V. ESTRADA, quién intuyó la repercusión enzimática en el líquido cefalorraquídeo en los enfermos con encefalopatía pancreática. Su acicate y voluntad fueron los principales impulsores en los momentos iniciales de este trabajo, en los que el desánimo y dificultades fueron muy importantes.

La finalización del estudio sólo fue posible merced

VI

a la colaboración y apoyo del Prof. MÜLLER-WIELAND, jefe del departamento de Gastroenterología de la Universitäts Klinik Eppendorf de Hamburgo. El junto al Prof. THIELE, me brindaron la oportunidad de poder determinar isoenzimas en el suero y líquido cefalorraquídeo de nuestra casuística. A ellos y a todo su magnífico equipo les quiero expresar mi agradecimiento.

Debo también agradecer los consejos y las experiencias acumuladas por el Dr. PEREZ DE OTEYZA, en su tesis doctoral, que en gran parte me han servido de guía en la realización de este trabajo.

Lógicamente, mi agradecimiento se hace extensivo a todos médicos del Servicio del Prof. V. Gilsanz. Todos ellos contribuyeron de forma importante a la conclusión de nuestro estudio. En especial al Dr. ENRIQUEZ DE SALAMANCA, que nos ayudó mucho en la valoración final de los resultados. La valiosa ayuda del Servicio de Urgencia del Hospital Clínico, debe también ser agradecida. Igualmente fue imprescindible y muy valiosa la ayuda del Laboratorio de Urgencia sin el cual no hubiera sido posible el control bioquímico de los enfermos estudiados.

La colaboración de los Dres. OBESO y MARTIN fue imprescindible en este trabajo.

VII

Los tres primeros años de nuestro estudio, se acompañaron de una beca del Ministerio de Educación, para la FORMACION DE PERSONAL INVESTIGADOR. Sin ella probablemente no hubiera sido posible la dedicación precisa.

Finalmente, quiero resaltar el constante aliento de mi mujer; su cariño, comprensión y sacrificio durante tan largo período impidieron que renunciara a concluir la tarea en los numerosos momentos de desánimo.

INDICE POR CAPITULOS

	<u>Pág.</u>
Prólogo	IV
Indice por capítulos	VIII
Relación tablas y figuras	XI
Capítulo I: <u>ANTECEDENTES Y OBJETIVOS</u>	1
Primera Parte	
<u>INTRODUCCION</u>	
Capítulo II: Anatomía y estructura del pán - creas	11
Capítulo III: Fisiología de la secreción pan- creática	24
Capítulo IV: Bioquímica de los enzimas pan- creáticos	43
Capítulo V: Etiopatogenia de la Pancreati- tis Aguda	66
Capítulo VI: Clínica de la Pancreatitis Agu- da	117
Capítulo VII: Diagnóstico de la Pancreatitis Aguda	144
Capítulo VIII: Complicaciones, pronóstico y mortalidad de la Pancreatitis Aguda	190
Capítulo IX: Tratamiento de la Pancreatitis Aguda	224
Capítulo X: "ENCEFALOPATIA PANCREATICA"	251
Segunda Parte	
Capítulo XI: <u>MATERIAL Y METODOS</u>	279
Capítulo XII: <u>RESULTADOS</u>	304
Capítulo XIII: <u>DISCUSION Y COMENTARIOS</u>	427
Capítulo XIV: <u>CONCLUSIONES</u>	516
Capítulo XV: <u>BIBLIOGRAFIA</u>	522

RELACION: TABLAS, GRAFICAS Y FIG.

XI

Primera Parte:	Pag.
Tabla I : Control de la secreción	42
II : Cromatografía de columna de la lipasa	65
III : Causas predisponentes y desencadenantes de la Pancreatitis aguda	88
IV : Variaciones geograficas de los principales factores etiologicos	90
V : Valores del test de la secretina en 1824 sujetos normales	165
VI : Valores del test de la secretina en la pancreatitis	166
VII : Valores del test de la secretina en el cáncer pancreatico	167
VIII: Incidencia de alteraciones pleuropulmonares	173
IX : Principales complicaciones de la pancreatitis aguda	192
X : Signos Precoces de gravedad en la pancreatitis aguda	223

Segunda Parte:

Tabla 1 : Descripcion de las series ("Randomización")	310
2 : Descripcion de las series ("Randomización")	311
3 : Resumen de la descripcion general de las series	312
4 : Factores etiológicos - serie "A"	313
5 : Factores etiológicos - serie "B"	314

XII

	Pag.
Tabla 6 : Resumen factores etiológicos	315
7 : Rasgos clínicos (síntomas). Serie "A"	316
8 : Rasgos clínicos (síntomas). Serie "B"	317
9 : Rasgos clínicos (signos). Serie "A"	318
10: Rasgos clínicos (signos). Serie "B"	319
11: Resumen de los rasgos clínicos	320
12: Exploraciones complementarias. Serie "A"	326
13: Exploraciones complementarias. Serie "B"	327
14: Exploraciones complementarias. Serie "A"	328
15: Exploraciones complementarias. Serie "B"	329
16: Exploraciones complementarias. Serie "A"	330
17: Exploraciones complementarias. Serie "B"	331
18: Exploraciones complementarias. Serie "A"	332
19: Exploraciones complementarias. Serie "B"	333
20: Resumen exploraciones complementarias	334
21: Resumen exploraciones complementarias	335
22: Resumen exploraciones complementarias	336
23: Hallazgos electrocardiográficos. Serie "A"	341
24: Hallazgos electrocardiográficos. Serie "B"	342
25: Resumen alteraciones electrocardiográficas	343
25b: Resumen alteraciones electrocardiográficas	344
26: Hallazgos en la radiografía de tórax. Serie A	345
27: Hallazgos en la radiografía de tórax. Serie B	346
28: Resumen hallazgos radiografía tórax	347
29: Radiografía simple abdomen. Serie "A"	348
30: Radiografía simple abdomen. Serie "B"	349
31: Resumen hallazgos radiografía simple de abdomen	350

XIII

	Pag.
Tabla 32: Exploración radiografica vias biliares. Serie A	351
33: Exploración radiografica vias biliares. Serie B	352
34: Resumen exploracion radiografica vias biliares	353
35: Exploración gastroduodenal. Serie "A"	354
36: Exploración gastroduodenal. Serie "B"	355
37: Resumen de la exploración gastroduodenal	356
38: Ultrasonografía abdominal Serie "A"	357
39: Ultrasonografía abdominal Serie "B"	358
40: Resumen hallazgos ultrasonograficos	359
41: TAC abdominal. Serie "A"	360
42: TAC abdominal. Serie "B"	361
43: Resumen hallazgos TAC abdominal	362
44: Alteraciones analíticas graves. Serie "A"	370
45: Alteraciones analiticas graves. Serie "B"	371
46: Alteraciones evolutivas graves. Serie "A"	373
47: Alteraciones evolutivas graves. Serie "B"	374
48: Valoración global de la gravedad. Serie "A"	375
48b: Valoración global de la gravedad. Serie "B"	376
48t: Distribución de los grupos según la gravedad	377
49: Tratamiento empleado	378
50: Mortalidad en ambas series	379
51: Descripción de las causas de muerte	380
52: Características clínicas de la encefalopatía pancreática	388
53: Alteraciones del electroencefalograma	389
54: Características grupo control. Serie "C"	390
55: Características grupo control. Serie "C"	391

XIV

	Pag.
Tabla 56: Características grupo misceláneo. Serie "D"	392
57: Lipasa en sangre. Serie "A"	393
58: Lipasa en sangre. Serie "B"	394
59: Lipasa en sangre. Serie "C"	395
60: Lipasa en sangre. Serie "D"	396
61: Resumen de la lipasa en sangre en las 4 series	397
62: Lipasa en L.C.R. Serie "A"	398
63: Lipasa en L.C.R. Serie "B"	399
64: Lipasa en L.C.R. Serie "C"	400
65: Lipasa en L.C.R. Serie "D"	401
66: Resumen de la lipasa en L.C.R. en las 4 series	402
67: Lipasa L.C.R. 12 ^o día. Serie "A"	403
68: Lipasa L.C.R. 12 ^o día. Serie "B"	404
69: Lipasa L.C.R. 2 ^a determinación	405
70: Correlación lineal lipasa sangre - L.C.R.	406
71: Isolipasa pancreática. Serie "A"	407
72: Isolipasa pancreática. Serie "B"	408
73: Isolipasa pancreática. Serie "C"	409
74: Resumen cifras de isolipasa en suero y L.C.R.	410
75: Valoración estadística de los resultados	417
76: Valoración estadística de los resultados	418
77: Valoración estadística de los resultados	419
78: Valoración estadística de los resultados	420
79: Valoración estadística de los resultados	421
80: Valoración estadística de los resultados	422
81: Cifras de lipasa de enfermos con encefalopatía pancreática (Serie "B") en comparación con los otros grupos (Serie "A" - Serie "B")	423

	Pag.
Tabla 82: Cifras de lipasa de enfermos con encefalopatía pancreática (Serie "B") en comparación con los otros grupos (Serie "C" - Serie "B")	424
83: Cifras de lipasa de enfermos con encefalopatía pancreática (Serie "B") en comparación con los otros grupos (Serie "D" - Serie "B")	425
84: Comparación de lipasa en pacientes con pancreatitis sin encefalopatía (Serie "A") con los otros grupos control	426

XVI

Pag.

Fig. 1 : Edad	434
2 : Sexo	435
3 : Etiología	436
4 : Diagnóstico etiológico	437
5 : Temperatura	441
6 : Tensión arterial	443
7 : Hematocrito	449
8 : Leucocitos	447
9 : Amilasemia	445
10: Calcio	458
11: Bicarbonato	454
12: Potasio	456
13: Glucosa	451
14: Radiografía posteroanterior de tórax	463
15: Gastroduodenal	469
16: Colecistografía	467
17: Ecografía abdominal	471
18: Ecografía abdominal	472
19: Exografía abdominal	473
20: Ecografía abdominal	474
21: TAC abdominal	475
22: TAC abdominal	476
23: TAC abdominal	477
24: TAC abdominal	478
25: Gravedad media	483
26: Gravedad	484
27: Mortalidad	487

XVII

	Pag.
Fig. 28: Curso encefalopatía	497
29: Sintomas encefalopatía	498
30: Lipasa en sangre y en L.C.R.	504
31: Evolución Lipasa L.C.R.	505
32: Valor diagnóstico lipasa en L.C.R.	515
33: Isolipasa sangre	510
34: Isolipasa en L.C.R.	511
35: Gravedad: Analítica	488
36: Gravedad: Evolución	489

CAPITULO I

Antecedentes y Objetivos

Las pancreatitis han acaparado el interés de los cirujanos e internistas de última centuria. La evolución de su conocimiento ha constituido uno de los capítulos más espectaculares de la medicina actual. Probablemente, la explosión a que hemos asistido se deba al dramatismo del cuadro clínico, a las numerosas complicaciones a que da lugar y a la eficacia de las modernas medidas diagnósticas y terapéuticas.

El páncreas fue la última víscera abdominal que se describió histológicamente por Langerans. Hasta esta fecha, el papel digestivo de esta glándula no ha estado debidamente considerado por fisiólogos y clínicos antiguos. Posteriormente a las primeras descripciones clínicas (64), se despierta una gran inquietud en el ámbito médico. Las características clínicas de enfermedad abdominal grave, con un gran componente de dolor y muchas veces, una evolución fulminante, junto con el desarrollo de la cirugía, permite disponer desde 1930-1950 de numerosas descripciones, desde el mismo campo operatorio, en cuanto a los hallazgos macroscópicos observados.

Con este avance, las pancreatitis agudas conquistan un lugar destacado en los tratados de medicina, pero se tropieza, en ellas, con la importante dificultad de medios inequívocos de diagnóstico. En este punto, tiene gran trascendencia el conocimiento de la fisiología de los enzimas pancreáticos, que junto a la posibilidad de su dosificación mejoran las perspectivas de confirmación diagnóstica de la

entidad. No obstante, el diagnóstico de la pancreatitis aguda es fundamentalmente clínico, aún cuando no existe en ella ningún rasgo patognomónico a la vez constante. No es un diagnóstico de laboratorio, pero no puede dejar de reconocerse el importantísimo papel que desempeñan las determinaciones enzimáticas como apoyo a la sospecha clínica. De hecho el diagnóstico de la pancreatitis aguda depende habitualmente del hallazgo de una amilasa sérica elevada en un enfermo con dolor abdominal alto, vómitos, fiebre, taquicardia y leucocitosis (357).

A pesar del importante cuerpo de conocimientos actuales en patología pancreática, existen numerosos interrogantes sobre los mecanismos patogénicos de este proceso, sobre la incidencia relativa de algunos de los rasgos clínicos más llamativos y su fisiopatología. Indudablemente, se trata de un proceso de autodigestión en el que el páncreas, y en ocasiones las estructuras vecinas, resultan destruidas por los enzimas pancreáticos. El mecanismo exacto que desencadena este proceso continúa sin estar aclarado completamente, pero sabemos que puede ser provocado por causas múltiples. Las variadas etiologías de la pancreatitis inciden además sobre la posterior evolución de la enfermedad (269, 44).

Por otra parte, no existe en la actualidad un criterio uniforme sobre cuál es el tratamiento farmacológico más adecuado en la pancreatitis (1). Podemos separar en dos grupos los fármacos propuestos: antiseoretos e inhibidores

enzimáticos. Los primeros intentan provocar el reposo de la glándula frenando la secreción pancreática exocrina. Por el contrario, los fármacos del segundo grupo se administran con el fin de inactivar o inhibir los fermentos pancreáticos vertidos fuera de la glándula (43). A nivel de experimentación animal está demostrada la eficacia de los dos sistemas. Pero en lo relativo a su aplicación clínica existe una gran disparidad en los resultados, cualquiera que sea el fármaco ensayado. Esta controversia se refleja en las numerosas publicaciones de la literatura mundial, así, pueden encontrarse trabajos de ensayo clínico con resultados en pro o en contra de cada uno de los productos empleados (72, 358, 377). Todo esto provoca una inseguridad terapéutica y un dilema para el clínico preocupado por el manejo de los enfermos con pancreatitis, lo cual motiva posturas diferentes (103, 357).

Además de las características mencionadas, la pancreatitis tiene otras peculiaridades: se trata de un proceso cuya evolución natural tiene rasgos caprichosos e imprevisibles (360). En efecto, el enfermo que inicialmente padecía una pancreatitis de carácter leve aparentemente, puede de forma brusca agravarse y morir en el curso de pocas horas. En cambio, no es raro encontrar pacientes que tras ingresar en el hospital con un cuadro espectacular mejoran con rapidez, a veces incluso durante el periodo de tregua en que se barajan los posibles diagnósticos diferenciales y aún no se ha iniciado la terapéutica. La siguiente cita textual de Trapnell (357), autor

con gran experiencia en el tratamiento de las pancreatitis agudas, puede resultar sumamente aclaratoria de cuanto hemos mencionado: "La mortalidad de la pancreatitis aguda aún es, en la crisis inicial, del 20%. Aparte de los casos con desenlace fatal, la enfermedad evoluciona de forma leve y benigna en aproximadamente la mitad de los casos. El dolor espontáneo y a la presión remiten por lo general con rapidez, si bien la desaparición de este síntoma no indica necesariamente la desaparición de la inflamación subyacente. Complicaciones tales como un absceso o la formación de pseudoquistes, hematemesis o una oclusión duodenal, pueden desarrollarse posteriormente en aquellos enfermos cuya glándula está profundamente lesionada. Debe subrayarse que una pancreatitis no sólo puede confundirse con otros cuadros patológicos, sino que es impredecible en su evolución. Así, un dolor intenso y totalmente imposible de resistir puede desaparecer de forma dramática, y la gravedad de la crisis no es necesariamente una indicación del desenlace que tendrá lugar".

Si la enfermedad pancreática en sí misma presenta la gran complejidad que acabamos de exponer, no es de extrañarnos la grave dificultad que plantean las complicaciones que de ella dimanar. La primera descripción de enfermedad pancreática se debe a Friedrich en 1875 (131). La primera clasificación de las pancreatitis a Fitz (125), en 1889. Como hemos visto a pesar de 100 años de estudio clínico el confusionismo y los puntos sin suficiente aclaración persisten. No es de extrañar

por tanto que complicaciones como la Encefalopatía Pancreática (EP), de confusa clínica, muy oscura patogenia y de inseguro diagnóstico, permanezca aún como uno de los capítulos menos aclarados de las enfermedades del páncreas.

El concepto de EP se establece por vez primera en 1941, gracias a los trabajos de Rothermich y von Haam (297). Estos autores estudiaron 8 enfermos con pancreatitis grave que presentaron un síndrome neuropsíquico muy variado, realizando descripción anatomopatológica del cerebro en 5 de ellos.

Vogel (369), en 1951, observó un paciente con pancreatitis y llamativo disturbio mental; encontró placas difusas de desmielinización en el encéfalo del cadáver. Este hallazgo le llevó a intentar reproducir experimentalmente las mismas lesiones en el conejo mediante la administración parenteral de lipasa.

Los autores franceses en los años 60 nos aportan numerosas observaciones clínicas e inician, por primera vez, un tratamiento con inhibidores enzimáticos, generalmente antitripsicos, Poilleux (278), Gauthier (133), Brion (47).

Schuster, en 1968, llama la atención sobre la frecuente presentación de la "psicosis pancreática", considerándola con una incidencia mayor en sus casos, que otras complicaciones más clásicas en el curso de las pancreatitis (322).

En los años 70, se encuentran numerosas descripciones clínicas de enfermos con síndrome neuropsíquico y pancreatitis, pero sin un claro objetivo crítico en su análisis etiopatogénico, inculpándose los numerosos trastornos hidroelectrolíticos. Muy en boga estuvo el embolismo graso cerebral. Estos autores sugieren que éste hecho, junto con alteraciones en la osmolaridad y fenómenos de coagulación intravascular diseminada, deben considerarse las vías patogénicas más probables de la encefalopatía pancreática.(193)

En la Cátedra de Patología Médica donde trabajamos, hay un espíritu tradicional, alentado por nuestro maestro -Prof. V. Gilsanz-, del estudio de las pancreatitis. De las muchas lagunas en nuestro conocimiento actual de la enfermedad pancreática, quizás la encefalopatía pancreática sea de las más acusadas, ya que no existe un método clínico eficaz para su tipificación y distinción de otros disturbios mentales frecuentes en estos enfermos, como la abstinencia alcohólica y, últimamente, las psicosis relacionadas con la utilización terapéutica de los bloqueantes histamínicos de receptores H-2, (cimetidina). Además, la etiopatogenia, el cuadro histológico y un intento razonable de tratamiento permanecen sin establecerse.

Todas las razones que hemos expuesto justifican el interés por un estudio etiopatogénico, clínico, diagnóstico, pronóstico y terapéutico de la encefalopatía pancreática.

Con estos antecedentes nos propusimos un estudio que contribuyera al esclarecimiento de esta entidad, partiendo de la base del estudio clínico minucioso de los pacientes con pancreatitis aguda y EP, en los que inicialmente se valoró el papel preponderante de los enzimas pancreáticos, ya iniciado por Vogel (369), para a partir de estos resultados promover los estudios necesarios para aportar algunos datos al mejor conocimiento de esta entidad.

En resumen, el propósito de esta tesis es:

- 1.- Estudio clínico sistematizado de los trastornos neuropsíquicos en el curso de las pancreatitis agudas, que permitan una correcta tipificación del cuadro clínico "primario", es decir, no como consecuencia de alguna de las alteraciones conocidas en el curso de las pancreatitis.
- 2.- Estimación analítica de los enzimas pancreáticos en el LCR de estos enfermos valorando la posibilidad de encontrar algún elemento de valor diagnóstico en presencia de encefalopatía en el curso de las pancreatitis.
- 3.- Con los datos obtenidos esquematizar los mecanismos patogénicos que se desprenden de nuestros hallazgos.

Con el fin de comprender mejor los intrincados mecanismos de la fisiopatología de los enzimas pancreáticos, nos pareció

conveniente revisar la literatura relativa al control de la secreción pancreática exocrina y a la activación de los fermentos pancreáticos. Esta revisión figura como un capítulo más de la introducción, junto a los dedicados a la etiopatogenia, clínica, complicaciones y tratamiento de la pancreatitis aguda.

13

Primera parte

Introducción

II

CAPITULO II.

"Estructura del páncreas."

El páncreas fue uno de los últimos órganos abdominales en recibir atención analítica de anatomistas, fisiólogos, clínicos y cirujanos (Clarke, Garrison, Major) (226). Inicialmente fue considerado como el "dedo hepático", en el Talmud, escrito entre el 200 a.C. y el 200 d.C. Galeno fue quien le dió su actual denominación, ya que el páncreas servía de soporte y protección a los vasos sanguíneos. Vesalio le consideró como un anejo gástrico. Posteriormente hay poca información valorable hasta los trabajos de Wirsung, quien demostró los conductos pancreáticos en el hombre en 1642, y de Graaf, quien descubrió la secreción pancreática mediante una fístula en el páncreas del perro, en 1664.

Casi 200 años después, Eberle en 1834, Purkinje y Pappenheim en 1836, y Valentin en 1844 (64), observaron la emulsificación de la grasa, la actividad proteolítica y la digestión del almidón, respectivamente, por el extracto de jugo pancreático. Posteriormente, Claude Bernard probó la acción digestiva del jugo pancreático sobre azúcares, grasas y proteínas, utilizando las secreciones logradas mediante preparaciones de fístulas pancreáticas.

Kühne aisló la tripsina en introdujo el término de enzimas en 1876 (64), siguiendo sus investigaciones durante 10 años. El concepto de enzima conduce rápidamente a la identificación de la amilasa y de la lipasa pancreáticas. En 1889, Chepovalnikoff (64), un alumno de Pavlov, descubrió la

enterokinasa en la mucosa intestinal, que es esencial para la activación de los enzimas proteolíticos. Dolinsky, otro de los discípulos de Pavlov, estimuló la secreción pancreática mediante la instilación de ácido dentro del duodeno, en 1895. Este hecho llevó a Bayliss y Starling al descubrimiento de la secretina, que resultó no ser un enzima, sino la primera hormona descrita (64).

El páncreas fue la última glándula descrita históricamente por Langherans, en 1869 (64). La enfermedad pancreática, sólo de forma rara, ha sido descrita antes de la centuria pasada. Friederich fue el autor de la primera descripción sistemática de las enfermedades del páncreas, en 1875 (131). La clasificación de las pancreatitis agudas por Fitz, en 1889 (125), sigue siendo clásica en la literatura actual. Aunque Fitz propuso el tratamiento quirúrgico para las pancreatitis, la cirugía de las neoplasias del páncreas no se hizo popular hasta la década de 1930, a causa de un trabajo de Whipple y Brundchwig. Brunner había extirpado el páncreas con éxito en perros, en 1683 (64).

Aunque es un órgano pequeño (menos de 110 gr.) el páncreas ha sido objeto de importante investigación y controversia entre médicos y fisiólogos. El médico comprende el páncreas como: (1) glándula endocrina esencial para la vida (secreción de insulina y glucagon de los islotes de Langherans); (2) una glándula exocrina aportando al intestino

bicarbonato y enzimas digestivos que son esenciales para la asimilación de los alimentos; y (3) la presencia de un dolorimiento, debilitación, pobremente interpretadas, pueden ser secundarias a una enfermedad pancreática ocasionalmente letal. El páncreas, se ha demostrado por los fisiólogos a través de los modelos clásicos de estudio, que tiene una amplia variedad de fenómenos secretorios, incluyendo: (1) la primera demostración de acción hormonal; (2) después, un espectacular bioanálisis modélico para el estudio de las interacciones hormona-hormona y el estudio de los receptores hormonales; y (3) un modelo para la síntesis y excreción de proteínas. A pesar de su prominencia en la historia de la ciencia biológica, el páncreas continúa dejando perplejos a científicos y a médicos con sus complejidades. Las especulaciones sobre las funciones endocrinas descubiertas recientemente (secreción de péptido pancreático y somostatina) están aún sin demostración; el control de la función exocrina normal aún no puede definirse con exactitud; y la pancreatitis permanece como una enfermedad no aclarada completamente.

El páncreas es la segunda glándula digestiva accesoria y sigue en importancia al hígado. Se trata de una glándula mixta, exocrina y endocrina, de forma alargada y que se extiende a través de la pared posterior del abdomen entre el duodeno y el bazo.

La porción más importante de la masa glandular está constituida por el tejido exocrino, responsable de segregar el jugo pancreático en el duodeno. El tejido endocrino está integrado por pequeñísimos islotes esféricos y en conjunto representa sólo el 1 % de la masa pancreática (260), aunque su función sea de extraordinaria importancia.

Anatomía macroscópica: el páncreas es un órgano blando y de aspecto abollonado, con una gran cabeza, un cuerpo alargado y una cola que disminuye gradualmente de volumen. La cabeza está situada en la concavidad del duodeno, por debajo y dentro de ella sale el proceso uncinado que pasa por detrás de los vasos mesentéricos superiores.

El cuerpo se extiende hacia la izquierda desde la parte superior de la cabeza, cruzando por delante de la columna vertebral y por encima del riñón izquierdo. A la altura de este último, la cola se dirige hacia delante por dentro del ligamento lienorrenal, terminando a nivel del hilio del bazo.

La cabeza y el cuerpo del páncreas son retro-

peritoneales y están directamente relacionadas por su cara posterior con estructuras importantes. Así, la cabeza pancreática reposa sobre el colédoco y la vena cava inferior, mientras que el cuello lo hace sobre el origen de la vena porta. El cuerpo se sitúa sobre la aorta y la suprarrenal, vena renal y riñón izquierdo. La vena esplénica es también una relación posterior del cuerpo del páncreas, mientras que la tortuosa arteria esplénica discurre a lo largo de su borde superior. La cola está rodeada por peritoneo ya que se encuentra en el ligamento lienorrenal.

Como el páncreas es retroperitoneal su cara anterior se encuentra cubierta por peritoneo, pero la raíz del mesocolon transversal está insertada horizontalmente a lo largo del borde anterior. Por encima de este borde el páncreas se relaciona con la transcavidad de los epiplones y el estómago, mientras que por debajo lo hace con el saco mayor del peritoneo, intestino delgado y mesocolon; cuando este último es poco profundo la relación se hace con el colon transversal.

A lo largo de la glándula se encuentra el conducto de Wirsung o conducto pancreático principal, que comienza a nivel de la cola y discurre hacia la cabeza, recibiendo a lo largo de su trayecto la desembocadura en oblicuo de los conductos interlobulares. Al llegar a la cabeza, el conducto pancreático principal gira primero en sentido caudal, para dirigirse luego hacia la derecha y unirse con el colédoco en la ampolla

de Vater.

En la mayor parte de los casos la porción de la cabeza tiene un drenaje independiente, merced al conducto pancreático accesorio o de Santorini. Este último discurre horizontalmente y desemboca en el duodeno a un nivel más proximal que la ampolla de Vater.

Estructura microscópica: el páncreas exocrino es una glándula tubuloacinososa compuesta, rodeada por una cápsula fibrosa muy fina, de la que parten hacia el interior unos tabiques que dividen el órgano en lobulillos.

Cada lobulillo está constituido por numerosos acinis, cada uno de los cuales drena a través de un conducto (conducto intercalar). Las células acinosas son el mejor ejemplo de células serosas secretoras de enzimas, como veremos más adelante, encontrándose agrupadas alrededor de la luz en la que vierten sus gránulos secretorios. La luz se encuentra ocupada frecuentemente por una o más células de citoplasma claro. Estas células centroacinosas son células epiteliales planas que pertenecen al comienzo del conducto intercalar pero se invaginan parcialmente en la luz acinar.

La unión de varios conductos intercalares da origen a los conductos intralobulillares, que recorren los tabiques junto a los vasos y nervios. Los conductos interlobulillares mayores desembocan en el conducto pancreático principal en

forma oblicua, semejando las espinas de un pescado. El epitelio de los conductos aumenta de altura a medida que el calibre de estos se hace mayor, de forma que en el conducto principal existe ya un epitelio cilíndrico alto con pocas glándulas mucosas (260).

La célula pancreática: pertenece al tipo de células de secreción serosa zimógena. llamadas así por producir una secreción proteica rica en enzimas. En estado de reposo la célula pancreática presenta una polarización típica de sus componentes, que es visible con el microscopio óptico.

Así, en la base de la célula se encuentran el núcleo, la sustancia basófila compuesta por ribonucleoproteínas y las mitocondrias, estas últimas orientadas según el eje vertical de la célula. La región apical de la célula, o porción excretora, está ocupada por gránulos refringentes que tienen una concentración elevada de proteínas. Entre el núcleo y los gránulos de zimógeno, en la región supranuclear, se encuentra el complejo de Golgi con aspecto reticular.

Con el microscopio electrónico se observa en la región basal el retículo endoplásmico, muy desarrollado y provisto de grandes cisternas, las cuales se orientan de forma paralela al eje de la célula. Estas cisternas están recubiertas de ribosomas adheridos a la membrana junto a otros que se encuentran libres en la matriz citoplásmica. La región supranuclear contiene las cisternas y vesículas del

complejo de Golgi con su característica falta de ribosomas. Algunas de las vesículas más grandes, llamadas vacuolas condensantes, poseen un contenido claro que por condensación progresiva se transforma en gránulos de zimogeno a nivel de la región apical de la célula. Cada uno de estos gránulos está rodeado de una membrana proporcionada por el complejo de Golgi.

Tras la inyección de pilocarpina al animal, se produce una licuación de los gránulos de zimógeno y una rápida expulsión de su contenido. Posteriormente las células pancreáticas elaboran nuevos gránulos de secreción que se acumulan en el polo apical. Al cabo de varias horas las células han recuperado el mismo aspecto que tenían al principio del ciclo. Durante este proceso se produce una hipertrofia del complejo de Golgi, volviéndose intensamente osmiófilo, mientras que disminuye el contenido de ácido ribonucleico de la sustancia basófila (87).

Significado de los gránulos de Zimógeno: ya desde 1883 se consideró por Heidenhain que los gránulos observados en la mayoría de las células glandulares representaban el producto de secreción. En los últimos años se pudo confirmar, gracias a los estudios de Palade en 1963 (158), la correlación directa entre los gránulos de zimógeno y el contenido enzimático del páncreas. Para ello fué preciso el empleo de métodos de fraccionamiento celular y el examen con microscopio electrónico, de este modo se aislaron fracciones homogenizadas de gránulos de zimógeno con un contenido en proteína del 94%.

Mediante estudios cromatográficos se aislaron en el lisado de estos gránulos los siguientes enzimas: tripsinógeno, quimotripsinógeno A, ribonucleasa, amilasa, quimotripsinógeno B, procarboxipeptidasa B. La identidad entre la composición enzimática de los gránulos de zimógeno a la del jugo pancreático, proporciona la prueba más irrefutable de que estos gránulos representan los productos de la secreción pancreática exocrina (87).

Ultraestructura de la secreción pancreática: La observación mediante microscopía electrónica del proceso secretor de la célula pancreática, permitió confirmar la existencia de una relación funcional entre el retículo endoplásmico (RE) y el complejo de Golgi. El material sintetizado por los ribosomas se observa dentro de las cavidades del RE formando los gránulos intracisternales descritos por Palade en 1956. Este material pasa rápidamente al complejo de Golgi donde se concentra y acumula, formando más tarde los gránulos de zimógeno.

Los estudios posteriores de Caro y Palade en 1964 (53), empleando leucina marcada con tritio y autorradiografías con microscopio electrónico, demostraron como a los pocos minutos de la inyección del aminoácido marcado con el isótopo, este se localiza en el RE de la región basal de la célula. Posteriormente la proteína allí sintetizada pasa al complejo de Golgi, donde se concentra progresivamente en gránulos de

prozimógeno, también llamados vacuolas condensantes y rodeados de una membrana. Más tarde la proteína marcada se encuentra, en los gránulos de zimógeno y en la luz de los acinos.

La liberación de los gránulos de zimógeno se produce por la fusión de sus membranas limitantes con la membrana celular. Este fenómeno ocurre en la superficie de la luz glandular, denominándose exocitosis. Es interesante destacar que todo el lapso de tiempo transcurrido, desde la incorporación del aminoácido marcado a la célula hasta la salida del zimógeno o profermento a la luz acinar, es tan sólo de 52.4 minutos en la rata.

RESUMEN: en la actualidad podemos resumir los conocimientos sobre la ultraestructura de la secreción pancreática exocrina, siguiendo a De Robertis (87), en cinco etapas bien delimitadas:

1.- Etapla ribosómica: las proteínas enzimáticas son sintetizadas en contacto directo con los polirribosomas existentes en la superficie del sistema vacuolar del retículo endoplásmico. Esta síntesis se realiza por la interacción del ARN mensajero, que transporta la información genética contenida en el ADN cromosómico, con el complejo aminoacil-ARN de transferencia. Este último coloca los aminoácidos en la secuencia apropiada para su polimerización posterior al formar la molécula proteica. Toda esta etapa transcurre en segundos o

escasos minutos.

2.- Etapas del retículo endoplásmico: la proteína sintetizada penetra rápidamente en las cisternas del retículo endoplásmico, emigrando después hacia la zona apical de la célula. Ocasionalmente este material se presenta como pequeños gránulos intracisternales, pero en la mayoría de los casos su aspecto es el de una solución diluída de proteína, en la que puede apreciarse material macromolecular.

3.- Etapas del complejo Golgi: después de pocos minutos, la proteína elaborada en el RE alcanza la zona del complejo de Golgi a través de unas comunicaciones, permanentes o transitorias, que unen ambos organelos. En esta etapa la proteína se concentra progresivamente formando gránulos de prozimógeno, que se encuentran rodeados de una membrana del complejo de Golgi.

4.- Etapas del zimógeno: las enzimas emigran a la porción apical de la célula, mientras van concentrándose progresivamente. Al llegar a la superficie celular pueden ser liberados por exocitosis, previa adherencia de la membrana superficial del gránulo con la membrana celular. Esto ocurre, bajo determinados estímulos, a nivel de la superficie celular que limita la luz acinar.

5.- Etapas intraluminales: las enzimas se desplazan lentamente por la luz de los acinos y de los conductos. En

su camino son diluídas por la secreción de agua y electrolitos provenientes de las células centroacinosas y ductales, hasta llegar a la cavidad intestinal donde son activadas.

CAPITULO III.

"Fisiología de la secreción"

I.- MECANISMOS DE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA DE ELECTROLITOS:

El páncreas como la vesícula biliar y el túbulo renal elaboran un producto de secreción y absorción que es isotónico con el plasma. La otra característica sobresaliente es la alta concentración de bicarbonato en el jugo pancreático, que ha llamado la atención de la mayoría de los investigadores. La naturaleza isosmótica de la secreción exige que el catión principal se encuentre en una concentración similar a la del plasma. En el jugo pancreático la concentración de Na^+ es de 10 a 14 mEq/l mayor que en el plasma y la concentración de K^+ es prácticamente idéntica (Case 55). La concentración de los cationes monovalentes es prácticamente independiente de la intensidad del flujo. De los demás cationes presentes en el jugo, sólo el Ca^{2+} y Mg^{2+} tienen importancia. El Ca^{2+} se secreta al menos de dos formas diferentes, una unida al componente electrolítico y la otra unida a las proteínas, probablemente como un quelante interno (Göbel 142, Argent 11). Diversos experimentos demuestran que la mayor parte del Ca^{2+} está asociado con las proteínas, pero una pequeña cantidad es independiente y además no es de origen acinar (Ceccarelli 60), y, por otra parte, la secreción de Ca^{2+} es también dependiente de la concentración en el medio externo de la célula secretora.

En contraste a los cationes, la concentración de aniones en el jugo pancreático depende de la intensidad del flujo. La concentración de bicarbonato aumenta con el flujo

inversamente al Cl^- , de modo que la suma de Cl^- y bicarbonato es constante e independiente de la intensidad del flujo y prácticamente igual a la suma de Na^+ y K^+ . La concentración de bicarbonato ha variado de menos de 100 a , tanto como, 150 mEq/l y es notoriamente superior a la concentración de bicarbonato en el jugo duodenal (Escourrou117).

II.- LUGAR DE LA SECRECION ELECTROLITICA:

Los elementos ductulares y las células centroacinares parecen corresponder al lugar de la secreción de electrolitos con una contribución de las células acinares. Diversos experimentos (Grossman 163, Fölsch 128) demuestran la naturaleza de la secreción ductular prácticamente independiente de la célula acinar.

La secreción de jugo pancreático es dependiente de la composición del fluido extracelular del medio (Case 58, Rothman 299).

BICARBONATO. El mecanismo de la secreción de bicarbonato es el problema central de la secreción pancreática. El ión bicarbonato tiene dos posibles fuentes, el plasma y el CO_2 generado intracelularmente por metabolismo oxidativo. La fuente extracelular de bicarbonato se confirmó en los trabajos de Case et als. (56), en los que se perfundía páncreas aislado con bicarbonato isotópico. El isótopo apareció rápidamente en el jugo, con una relación de concentración casi igual a la del

bicarbonato perfundido, correspondiendo alrededor de un 4% del bicarbonato del jugo al metabolismo celular oxidativo, y que el efecto metabólico de las más altas dosis estimulantes de secre-tina es el incremento del consumo de CO_2 (Pascal 258). Las alteraciones en el equilibrio ácido-base del fluido extracelular condicionan la secreción de bicarbonato. Se deben considerar tres variables: pH, concentración de bicarbonato y presión de CO_2 , parámetros que se relacionan en la ecuación de Henderson-Hasselbalch $\text{pH} = 6.1 + \log (\text{HCO}_3^-) / 0.03 \text{pCO}_2$. El aumento del pH incrementa la secreción, pero el aumento de pCO_2 no tiene una importancia grande (Swanson 347). Diversos trabajos (Schulz 321, Swanson 347 y Hadi 170), sugieren que el ión que se transporta activamente para la secreción de bicarbonato es el H^+ , para lo que se ha propuesto la hipótesis de que la energía requerida se obtiene del paso de sodio al interior celular según su gradiente electroquímico acoplado a la bomba $\text{Na}^+ - \text{H}^+$.

SODIO. El gradiente electroquímico del sodio entre el fluido intracelular y el jugo favorece un proceso pasivo de transferencia. Sin embargo, se ignora la posibilidad que la concentración intracelular de Na^+ es menor que la del plasma y la del jugo y que el interior celular es negativo respecto al exterior. La concentración de Na^+ en el jugo es ligeramente superior al medio extracelular (10-14 mEq/l) y la secreción debe hacerse con un gradiente en contra de al menos 90 mEq/l, y que la secreción de Na^+ se mantiene a pesar de disminuir la concentración del mismo en la perfusión. Esto lleva a afirmar

que la secreción de Na^+ requiere energía. Se ha demostrado el consumo de energía (ATP) en relación a la bomba de Na^+ y la necesidad de K^+ para la secreción del Na^+ (Wiseman 386).

POTASIO. Su concentración en el jugo es idéntica a la del plasma y su concentración en el jugo incrementa paralelamente a la concentración en el fluido extracelular. Cuando desaparece el K^+ la intensidad de secreción cae y al aumentar se incrementa hasta un máximo de 15 mEq/l (Case 58).

CLORURO. La concentración de cloruro en el jugo pancreático es raro que supere los 80 mEq/l, aún en las menores intensidades de secreción, descendiendo a valores por debajo de 20 mEq/l cuando aumenta la intensidad del flujo. Por ello se acepta que el cloruro sólo está implicado en la secreción pancreática de una forma pasiva. No obstante se ha demostrado que la secreción de jugo pancreático desciende a valores inferiores al 70% cuando no se añade cloruro al baño de perfusión del páncreas aislado, lo que lleva a la hipótesis de que alguna manera contribuye el transporte de bicarbonato. En cualquier caso el cloruro juega un papel permisivo pero no específico en la secreción pancreática (Harper 188).

OSMOLARIDAD DEL JUGO PANCREATICO. Bajo estas condiciones la osmolaridad del jugo pancreático es idéntica a la del plasma. Cualquier alteración en la osmolaridad del líquido de perfusión del páncreas aislado modifica la osmolaridad del jugo secretado (Case 55). Los flujos máximos de secreción están

determinados por la osmolaridad del líquido de perfusión. El incremento de la osmolaridad del líquido de perfusión disminuye la secreción pancreática tanto más como menos difusible sea el añadido a la perfusión, ya que el nuevo gradiente osmótico creado actúa en contra del gradiente local producido por el transporte activo de iones (Dewhurst 90). Por el contrario la disminución de la osmolaridad incrementa el flujo de jugo hasta un límite de 75 a 150 mosmol. Se acepta que la equiosmolaridad es un principio básico para la secreción pancreática y que el sodio juega el papel más importante en el mantenimiento de dicha equiosmolaridad.

FUENTE DE ENERGIA PARA LA SECRECION DE ELECTROLITOS. La energía para la secreción depende fundamentalmente del metabolismo oxidativo, de modo que un perfundido sin oxígeno o la adición de sustancias desacopladoras de la fosforilación oxidativa disminuyen la intensidad de secreción en más del 90%, (Case 58, Rothman 298, Wizezman 386). La energía se obtiene principalmente del metabolismo de la glucosa, que puede en parte sustituirse por piruvato, lactato y metabolitos intermediarios del ciclo de Krebs.

El incremento de consumo de oxígeno por el páncreas está mediado sobre todo por la secretina (Davies 80), y Pascal et als. demostraron la correlación entre el consumo de oxígeno y la secreción de bicarbonato. La adición de la secretina provoca un incremento de secreción que se relaciona logarítmicamente con la dosis administrada (Clark 63). La secretina unida

en la membrana estimula la adenil ciclasa que incrementa la tasa de AMP-cíclico, lo que sucede antes del incremento de la secreción. La cantidad de AMP está directamente relacionada con el incremento del flujo y se ha demostrado que la secretina incrementa el potencial transmembrana de la célula pancreática, sobre todo la ductular, a la vez que se incrementa la cantidad de AMP-c en el jugo secretado (Greenwell 161).

III.- SECRECION DE ENZIMAS PANCREATICAS:

Las enzimas que aparecen en el jugo pancreático proceden de los grupos celulares pancreáticos llamados acinis. Estas células tienen una apariencia piramidal al corte, con el ápex conteniendo unos gránulos rodeados de una membrana densa llamados gránulos de zimógeno. Estos son los precursores de las enzimas pancreáticas que son extruídos dentro del jugo pancreático por un proceso de exocitosis (Jamieson 58). La exocitosis sucede tras la unión de la membrana plasmática a la del gránulo de zimógeno. Este proceso sucede de forma lenta y espontánea dando lugar a la secreción basal e incrementando notoriamente su velocidad en presencia de estimulación (vagal, secretina, etc).

CINETICA DE LA SECRECION ENZIMATICA. Las enzimas pancreáticas están presentes en el jugo siempre aún en ausencia de cualquier estímulo obvio. Esto parece secundario a la generación de micropotenciales a través de la membrana originados por la liberación constante de acetilcolina de las terminaciones nerviosas (Jamieson 58). Los estímulos fisiológicos para la

secreción enzimática son la acetil colina procedente de las terminaciones vagales (Argent 11), la gastrina del antro pilórico (Gregory 12) y la pancreozimina del intestino delgado (Harper 185). Parecen demostrados dos diferentes tipos de receptores, unos que se relacionarían con la secreción hidroelectrolítica y otros independientes de la misma (Greenwell 160).

Parece bien establecido que el estímulo que provoca la secreción enzimática del páncreas es la elevación de la concentración de calcio libre dentro de la célula acinar, este calcio puede proceder del flujo hacia el interior de calcio extracelular, de la liberación del mismo de almacenamientos intracelulares o de cesión por la membrana citoplasmática. Mediante estudios en páncreas aislado e incubado con calcio isotópico puede afirmarse que el calcio externo no es en principio necesario para la secreción, pero su ausencia mantenida impide ésta (Robberecht 291, Williams 381). La pancreozimina y acetil colina no estimulan la captación de calcio por el páncreas lo que sugiere que el incremento de la tasa de calcio libre dentro del citosol proviene de la liberación intracelular del mismo. Argent et als. 12, han demostrado que el único lugar de almacenamiento de calcio es la mitocondria.

ELECTROFISIOLOGIA DE LA CELULA ACINAR. Se han demostrado espontáneos potenciales de acción en miniatura en la célula acinar que son bloqueados por la atropina y liberados por la fisostigmina, lo que indica su origen dependiente de la acetil

colina (Petersen 272). La estimulación de los nervios perivasculares del páncreas o la adición de drogas agonistas (gastrina, pancreozimina, ceruloplasmina) provoca la despolarización de la membrana con la consiguiente secreción de amilasa y flujo de calcio. La despolarización se acompaña de un incremento en la permeabilidad de la membrana debido a un aumento de la conductancia de la misma para el sodio y posiblemente para el potasio (Nishiyama 243). El aumento de potasio libera acetil colina pero no se sigue de secreción enzimática porque no aumenta la conductancia para el sodio, hecho crucial para el estímulo de la secreción. Las células acinares no son excitables eléctricamente, pero si pueden funcionar acopladas como unidades de respuesta acinares o de varios acinis agrupados (Petersen 274). Parece evidente que el papel del sodio en la secreción enzimática sería el de acoplarse entre el agonista y el receptor para provocar la liberación de calcio intracelular (Williams 382), pero la exocitosis ocurre a pesar de un medio libre de sodio, lo que lleva a suponer que el papel del sodio es necesario para el lavado de enzimas liberados por la exocitosis y que puedan aparecer en el medio (Peterson 273).

La secreción de enzimas al duodeno puede también influenciarse por otros factores, unos fisiológicos como los componentes de la dieta, y otros no fisiológicos como diversos inhibidores de la tripsina. Los alimentos ricos en inhibidores de la tripsina reproducen el mismo efecto que la administración

crónica de pancreozimina, es decir, se incrementa el tamaño de la glándula y aumenta la síntesis de enzimas digestivas (Fölsch 128, Barrowman 22). De esto también se desprende que la presencia de las propias enzimas en el duodeno influye en su síntesis. Se ha demostrado la disminución de la secreción proteica del páncreas por la infusión de las enzimas en la luz duodenal (Götze 143). Y, por último, diversos trabajos apuntan la circulación enteropancreática de enzimas como un mecanismo importante para el mantenimiento de un adecuado flujo de secreción (Liebow 217).

El papel que puedan jugar los mensajeros cíclicos AMP y GMP no ha sido bien demostrado aunque parece haber alguna evidencia de la liberación de este último coincidiendo con el incremento de calcio libre en el citosol (Kempen 202).

IV.- CONTROL DE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA:

Desde los primeros trabajos de Pavlov en que se demostraba el control neuronal de la secreción pancreática y los de Bayliss y Starling, más a favor de una regulación hormonal se han desarrollado numerosas hipótesis y descubrimientos que vienen a demostrar la extraordinaria complejidad del control de la secreción pancreática.

- a). Fase cefálica. La fase cefálica de secreción, la respuesta a la estimulación de las terminaciones sensoriales de la cabeza, incluye tanto los

reflejos no condicionados provocados por el tacto y los condicionados provocados por el olfato y vista. Las respuestas, probablemente implican al cortex cerebral encargado de los reflejos condicionados, son mediadas por fibras eferentes en el nervio vago. La estimulación de estas fibras produce una variable respuesta en las diferentes especies de animales, con un efecto inhibible por la atropina y otro atropina-resistente que se explica por la liberación gástrica de gastrina (Hickson 181). Sarles ha estudiado la fase cefálica en el hombre (308) y demuestra que es más intensa que la estudiada en el perro (Solomon 336), pero puede estar mediada aun por la gastrina que libera a su vez secretina (Valenzuela 365).

- b). Fase gástrica. En los últimos años se ha replantado totalmente la fase gástrica de la secreción pancreática, basados fundamentalmente en dos hechos: los efectos de los reflejos vago-vagales en el páncreas (Harper 186), y el descubrimiento de que fragmentos de la mucosa antral producen una respuesta pancreocimina-like, apuntando hacia una influencia humoral (Blair 33). La distensión del cuerpo y del antro gástrico en el gato incrementan el flujo de amilasa, si se seccionan los vagos se pierde el efecto de la distensión del cuerpo

del estómago pero continúa el provocado por la distensión del antro (Blair 33). Por otra parte Vagne (364) demostró que la irritación con acetilcolina del antro transplantado provoca secreción pancreática a través de un mediador humoral. Hoy está claro que este mediador humoral es la gastrina (Gregory 184).

c). Fase intestinal. (I. Estimulación de la secreción).

La demostración de la fase intestinal no fue complicada, seccionado el vago el extracto de mucosa intestinal produjo intensa secreción pancreática, con lo que vino la era bioquímica de la secreción pancreática. Entre 1964 y 1971 se caracterizaron la gastrina, colecistoquinina y pancreocimina. Inicialmente las conclusiones fueron exageradas porque los experimentos se realizaban con estimulaciones a dosis farmacológicas. Posteriormente el desarrollo del RIA, que permitía en condiciones fisiológicas medir las concentraciones hormonales han provocado un cambio en las interpretaciones del papel de estas hormonas en la regulación de la secreción pancreática.

Secretina y pancreocimina. La mayor parte de la secreción de agua y electrolitos del páncreas depende del paso de la comida por la parte proximal del intestino delgado, de los

productos de la digestión gástrica y del flujo biliar. Aunque el flujo enzimático del jugo pancreático es la suma de la fase cefálica, gástrica e intestinal, es probable que el papel más importante proceda de la fase intestinal.

La secretina y pancreocimina han sido considerados como los mediadores de la fase intestinal. No se ha demostrado que cualquiera de las otras hormonas estimulantes se liberen durante la digestión, pero sí que se acumulan evidencias a favor del papel de factores nerviosos en este estadio. La principal acción estimulante de la secretina es la secreción de agua y electrolitos por el páncreas, mientras que la de la pancreocimina es en la secreción de enzimas. Hoy, en general, se acepta que la mayor concentración de estas hormonas se encuentra en el duodeno (Polak 279).

La secretina y la pancreocimina han sido descritas por Mutt y Jorpes en 1971 (239). La secretina es un polipéptido lineal básico con 27 residuos de aminoácidos. Su composición recuerda al péptido intestinal vasoactivo (VIP), al péptido inhibitorio gástrico (GIP) y al glucagón. Estos mismos autores aislaron un péptido de 33 aminoácidos y posteriormente otro con 39 residuos que tienen un comportamiento biológico idéntico y que denominaron colecistoquinina-pancreocimina (CCK-PZ), el pentapéptido C-terminal es idéntico a la gastrina. El heptapéptido terminal con un residuo tiroxilo sulfatado en posición 7 C-terminal es el responsable de toda la potencia biológica.

Liberación de secretina y CCK-PZ.- Desde el trabajo clásico de Bayliss y Starling, la infusión de ácido en el intestino delgado proximal se considera el experimento estándar para la liberación de secretina. Se ha dudado el efecto estimulante del ácido a causa del papel neutralizante que puede jugar la secreción pancreática de bicarbonato. Grossman (165) demostró con fístula gástrica y pancreática que la máxima liberación de bicarbonato sólo ocurre cuando el pH desciende entre 4.5 y 3.0. Con RIA se demuestra que los cambios ocurridos en el pH tras una ingesta media son suficientes para incrementar los niveles de secretina (Schaffalitzky 184). En perros se ha demostrado que el ácido también libera CCK-PZ, pero para una misma reducción de pH se libera cinco veces más secretina. Por el contrario las proteínas y grasas se comportan inversamente al ácido; son poderosos estimulantes de la secreción enzimática mediada por la PZ y muy poco estimulantes de la secreción de bicarbonato. El hecho de perfundir una mezcla de aminoácidos o de grasas demuestra un flujo máximo de enzimas en la segunda hora de digestión que se hace coincidir con el flujo máximo de PZ. La dextrosa no juega ningún papel (Meyer 234). El calcio que está íntimamente unido a la acción de la PZ en la célula acinar también estimula la secreción enzimática del páncreas (Holtermuller 182). También se ha demostrado el papel estimulante del jugo biliar tanto en la secreción de bicarbonato como de agua (Osnes 254).

Interacción secretina -PZ.- Las cantidades de secretina determinadas después de una comida normal por sí solas

hacen difícil explicar la intensidad del flujo de bicarbonato, en este sentido se ha argumentado que la PZ sensibilizaría las células acinares para responder a la secretina y que esto se realizaría a través de un aumento del flujo sanguíneo pancreático, hecho en el que también puede jugar algún papel el mecanismo neuronal (Case 59).

Papel neural en la fase intestinal. Se demostró dicho papel al comprobar que los anticolinérgicos inhibían la respuesta a la secretina y a la PZ (Ertan 116). Aunque no se ha demostrado un sustrato anatómico convincente, se explica el hecho en función del origen neuroectodérmico de las células implicadas en la secreción hormonal y de ahí su respuesta a los anticolinérgicos. No obstante está demostrado que existen impulsos nerviosos detectables en los ganglios autonómicos y, que incluso, alcanzan la corteza cerebral (Solomon 337). En cualquier caso es de aceptación más o menos general que el vago no juega un papel importante en los mecanismos de liberación hormonal.

Inhibición de la secreción. Se ha demostrado recientemente que la infusión en el intestino distal del animal de experimentación con ácido oleico inhibe la secreción pancreática (Demol 86). Esta inhibición continúa a pesar de la sección de los vagos, lo que induce a pensar su mediación hormonal. Los extractos preparados de la mucosa del colon se han denominado "pancreatona" (Harper 187). Por otra parte se ha

demostrado que la secreción pancreática se estimula con la adicción de un agente beta-bloqueante, que se ha interpretado como un reflejo mediado por el simpático capaz de estimular la secreción de pancreotona (Barlow 21).

Efecto de otras hormonas y péptidos en la secreción pancreática. El glucagón que tiene una inmunoreactividad similar a la pancreotona inhibe la secreción pancreática. La hipofisectomía en ratas conduce a la atrofia del páncreas si no se previene con tiroxina, somatostatina y corticosteroides. Grossman (163) ha enumerado al menos 23 hormonas o péptidos candidatas a jugar un papel en el control de las secreciones gastrointestinales. De toda esta secreción "parácrina" conviene destacar: (1) VIP (péptido intestinal vasoactivo) tiene similitudes al glucagon y secretina pero no se ha demostrado su elevación en sangre durante el proceso digestivo (Domschke 95). (2) SOMATOSTATINA, en el hombre inhibe la secreción bicarbonato y eleva la tasa de secretina (Holtermüller 183). (3) POLIPEPTIDO PANCREATICO, inhibe la secreción pancreática en el hombre aunque aun no se le ha asignado un papel concreto en la fisiología de la secreción pancreática (Taylor 351). (4) CERULEINA, tiene el mismo grupo C-terminal que la gastrina y la PZ y con efectos similares parece de mayor potencia (Ribet 288). (5) BOMBESINA, tiene un efecto similar a la PZ pero su papel no está completamente aclarado (Robberecht 292). (6) PROSTAGLANDINAS, tienen múltiples efectos gastrointestinales pero no parecen que tengan ningún efecto directo

sobre la secreción pancreática y sus efectos se consideran como local-hormonas.

Resumen del control de la secreción pancreática. La regulación de la secreción pancreática se basa en el balance entre las fuerzas estimulantes e inhibitorias de la secreción glandular, ejercidas a través de hormonas y el sistema nervioso autónomo (Fig I). Los efectos excitantes, mediados por el parasimpático, secretina, gastrina y pancreocimina, se han estudiado durante muchos años, y el cuadro de secreción durante la comida se puede considerar bastante completo. Por el contrario, la presencia de una influencia inhibitoria sobre el páncreas es todavía fragmentaria y su completa influencia en el balance de la secreción no es aún suficientemente bien comprendido.

Se sugiere que en la noche y durante los períodos interdigestivos diurnos el páncreas se encuentra bajo un estímulo tónico inhibitorio ejercido por el tramo final del tubo digestivo. La inhibición es mediada neurohormonalmente y la pancreotona la hormona responsable.

La inhibición tónica de la secreción pancreática se contrarresta por la estimulación que sucede tras la ingesta normal. Se inicia con la fase cefálica a través de los estímulos visuales, olfatorios, etc., que a través de un largo arco reflejo mediado por el vago estimula directamente el páncreas. La distensión gástrica provoca reflejos parieto-pancreáticos de

estimulación, también mediados por el vago, junto con la liberación de gastrina. La entrada de ácido en la luz intestinal provoca la secreción de las hormonas directamente estimulantes, secretina y pancreocimina, que son los principales responsables de la secreción de bicarbonato y de la contracción biliar junto con la secreción de enzimas pancreáticas respectivamente. Finalmente reflejos vasovagales pueden tener una influencia estimuladora. A medida que el estómago se vacía comienzan a descender los impulsos estimulantes para nuevamente dejar paso al predominio de la estimulación tónica inhibitoria.

Tabla I Control de la secreción

Pensamiento

Fase cefálica

vista, olfato y gusto

E. gástrica

distensión, alimentos

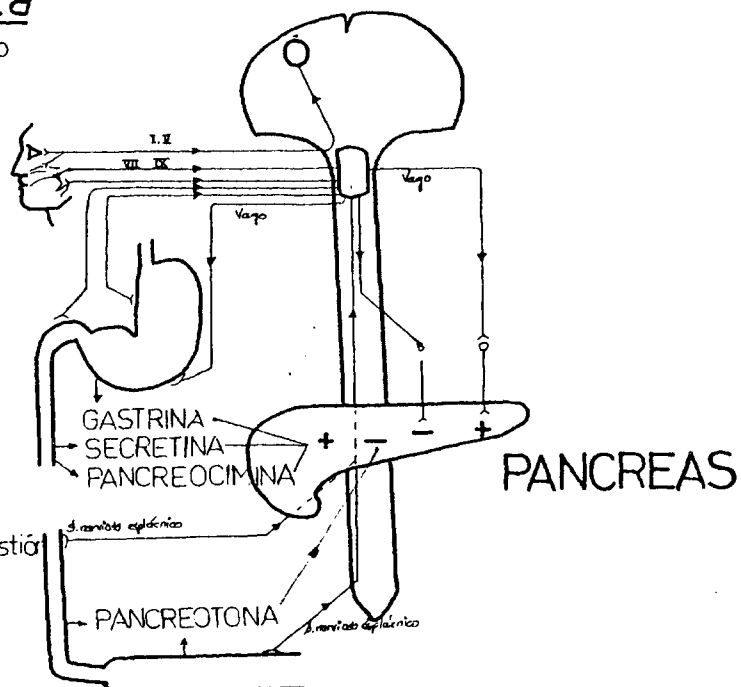
F. intestinal

duodeno

ácido, productos digestión

ileon - colon

Lípidos digestión, sol. hipertónicas



CAPITULO IV.

"Enzimas pancreáticas".

En 1817, Francois Magendie observó que el jugo pancreático contenía un material que se coagulaba por calentamiento y que posteriormente describió como albuminoideo. No llegó a comprender que propósito tenía este material de secreción. Alrededor de 40 años después su sucesor Claude Bernard, demostró que el jugo pancreático era capaz de digerir alimentos naturales, sobre todo los ricos en grasas. Posteriormente logró comprobar que estas propiedades digestivas se perdían cuando el material albuminoideo se coagulaba mediante calentamiento. Posteriormente fue bastante difícil llegar a determinar de forma pura los diferentes enzimas proteicos que contiene el páncreas, pero los muy sofisticados métodos actuales han permitido aislarlos de forma pura y llegar a determinar su secuencia de aminoácidos (56, 67 , 71 , 88 ,246).

Más del 90% de las proteínas del jugo pancreático son enzimas o proenzimas. El resto son inhibidores de la tripsina, proteínas plasmáticas y pequeñas cantidades de mucoproteínas. Proteasas pancreáticas acompañan a la mayoría de los enzimas proteicos, que son secretados como enzimáticamente inactivos, como proenzimas que se activan dentro de la luz intestinal. Secretada por la mucosa del intestino proximal, la peptidasa enterocinasa convierte el proenzima tripsinógeno en tripsina activa por separación de un pequeño fragmento del tripsinógeno. Una vez formada, la tripsina activa todas las demás proteasas pancreáticas, así como la fosfolipasa pancreática (lecitinasa). Lipasa, amilasa y ribonucleasa son

secretadas por la célula acinar en forma activa. El jugo pancreático contiene un pequeño péptido de peso molecular 9000, cofactor llamado co-lipasa que se combina estoichiometricalmente con la lipasa. La co-lipasa previene la inhibición de la actividad de la lipasa por las sales biliares y mientras que éstas disminuyen el pH de la luz intestinal hasta el pH óptimo para la lipasa que está entre 8.5-6.5 (88).

Todas las enzimas son sintetizadas por las células acinares con una intensidad muy rápida; el tiempo requerido desde la síntesis hasta la excreción dentro de la luz acinar es de unos 50 min. El análisis más aceptado (144) de este proceso comprende 6 pasos desde la síntesis hasta la secreción: 1) Las proteínas enzimáticas son formadas en los ribosomas unidas a la superficie citoplasmática de la cisterna del retículoendoplasma rugoso. 2) Las enzimas nuevamente formadas se segregan a través del resto de la célula por movimiento de la membrana cisternal dentro del espacio cisternal adyacente. De esta forma en el espacio cisternal, las enzimas permanecen unidas a la membrana dentro de la célula acinar. 3) Las proteínas enzimáticas se mueven a través de la célula por vía del retículoendoplasma rugoso y el aparato de Golgi para condensarse en vacuolas en la región apical de la célula. Se requiere energía (ATP) para el transporte intracelular. 4) Así como en las vacuolas condensadas están concentradas las proteínas enzimáticas, pueden observarse como gránulos de zimógeno. 5) Aquí, en los gránulos de zimógeno permanecen almacenadas en forma callada hasta los períodos de

estimulación. 6) El paso final es la descarga. Extrusión (exocitosis) es el resultado de que la membrana del gránulo de zimógeno se fusione con el ápice de la célula, seguido de la eliminación de los restos de membrana en el puente de fusión y última ruptura de la membrana y liberación del contenido de zimógeno dentro de la luz acinar. La fusión de las membranas en el paso final es un proceso altamente organizado, iniciado por la despolarización de la membrana plasmática y afectando un lugar preciso de recepción entre la membrana plasmática apical y la membrana de zimógeno. Aunque esta hipótesis es ampliamente aceptada, numerosos detalles de cada uno de los pasos no están completamente aclarados (196, 264) y algunos experimentos sugieren vías alternativas. Por ejemplo, durante fases de alta estimulación, los gránulos pueden deplecionarse, pero la secreción enzimática continúa ininterrumpidamente. De la misma forma, se encuentra alguna evidencia de movimiento de enzimas proteicos entre el citosol y los compartimentos unidos a la membrana celular (173).

En experimentos de corto plazo en hombre (299) o animales (285, 300), las concentraciones relativas de varios enzimas pancreáticos permanecen constantes; esto se explica porque bajo determinadas circunstancias debe de existir una secreción en paralelo. De otra parte, análisis de los contenidos enzimáticos en las subfracciones de las células acinares (gránulos de zimógeno, vacuolas, Golgi) han demostrado la misma proporción de un enzima a otro en el jugo secretado. Estas obser-

vaciones han servido de base a la hipótesis de que una mezcla de proporción constante de enzimas pancreáticos que son secretados, está fijada previamente desde el momento de su síntesis. No obstante, algunos trabajos sugieren importantes desviaciones de la llamada secreción en paralelo; quizás el más dramático ejemplo era el incremento de tres veces de la secreción de quimotripsinógeno mientras que el flujo de la lipasa permanecía constante después de la inyección intravenosa del péptido "chymodenin" en el conejo anestesiado (333). Este cambio de la secreción tras el chymodenin era demasiado rápida para ser secundaria a un cambio en la proporción de síntesis enzimática. Otras dos explicaciones se han propuesto : 1) que la composición de enzimas pancreáticos en el gránulo de zimógeno (y por ello en el jugo secretado) no es inmutable sino que puede ser cambiada por diferentes estímulos y mediante el equilibrio conseguido con restos de enzimas pancreáticos en el citosol. 2) Que hubiera diferentes subpoblaciones de células acinares conteniendo diferentes proporciones de almacenamiento de zimógeno; desviaciones de la secreción en paralelo podrían significar descargas selectivas de una de estas subpoblaciones con un contenido en zimógeno diferente. Recientes estudios en el hombre (173), con Se-metionina marcada del turnover de los enzimas pancreáticos sugieren que existen diferentes subpoblaciones de células acinares que descargan su contenido de gránulos de zimógeno en respuesta a diferentes grados de estimulación (129).

I) AMILASA.

Está presente en el páncreas de todos los mamíferos como una enzima amilolítica simple. Todas las amilasas hidrolizan las uniones alfa 1-4 glucosídicas de los polímeros naturales de la glucosa por transferencia del radical glicosílico a agua. También pueden hidrolizar enlaces internos cambiando su configuración alfa inicial.

La amilasa más estudiada es la del cerdo (Granger 1956). Es cromatográfica y electroforéticamente heterogénea, distinguiéndose dos formas principales, la I y la II. Están compuestas por unos 470 residuos y un PM de 53000. Es rica en residuos aromáticos y la I tiene 5 residuos aspárticos más que la II. Tienen presente siempre calcio cuyo papel no se comprende bien todavía aunque parece relacionado con la potencia de actividad y la estabilidad molecular.

A pesar de numerosos puntos oscuros, puede afirmarse que la actividad en términos de pH está relacionada con el centro activo de histidina o de carboxilato y que la especificidad está mediada por la lisozima.

El RNA mensajero de la amilasa está en los lisosomas del páncreas que producen una preamilasa que es inactiva y no precipita frente al glicógeno lo que sugiere que la estructura espacial intracelular es la que determina su inactividad.

La amilasa del hombre fue sintetizada por Stiefel en 1973 demostrando gran analogía con la del cerdo. La electroforesis en gel de poliacrilamida revela 5 ó 6 amilasas. Su acción difiere en muy poco respecto a la del cerdo ya estudiada.

II) ENZIMAS PROTEOLITICOS.

Todas las enzimas proteolíticas del páncreas son sintetizadas en forma de zimógenos que se activan mediante una proteólisis limitada dentro de su molécula produciendo una nueva conformación de su estructura espacial. La activación de las enzimas pancreáticas es un fenómeno en cascada. El primer paso, de considerable importancia es el paso de tripsinógeno a tripsina por acción de la enteropeptidasa. Después la tripsina asegura la activación de los demás zimógenos, incluyendo las moléculas de tripsinógeno que han escapado a la acción de la enteropeptidasa.

Quimotripsinógenos y quimotripsinas. Se han descrito tres tipos de quimotripsinógenos: A, B y C, el A y el B son muy similares pero el A es neutro y el B es ácido, teniendo ambos un peso de cerca de 25000, con cerca de 245 residuos. El quimotripsinógeno C forma aparentemente un stock independiente, con un peso molécula de 29000, encontrándose la mayor parte de las veces asociado a la procarboxipeptidasa A.

Se ha supuesto que la tripsina actúa proteolíticamente sobre los quimotripsinógenos sobre unos cuantos aminoácidos puente sobre los que presenta gran actividad (Blow 36). Primero se lisa la unión Arg₁₅-Ile₁₆, esta molécula resultante induce la lisis de otros dos nuevos puentes de unión en su molécula, eliminándose dos residuos de Ser y Arg, con lo que se llega a la casi forma activa, que para alcanzar su forma activa completa sólo necesita romper las uniones bisulfuro.

Se conoce que en toda enzima existen dos centros, uno que determina la unión estereoespecífica y otro la reacción catalítica propiamente dicha. Estos dos centros son conocidos en el caso de la quimotripsina.

Se ha demostrado con P^{32} y el inhibidor de la actividad de la tripsina di-isopropil-fluorofosfato, que la inhibición se debe a la unión del radical di-isopropilfoforil, ha sustituido un átomo de H en la molécula de Serina 195, lo que permite afirmar que este radical juega un papel esencial en la catálisis enzimática. Ahora, la dependencia del pH en la reacción sugiere también la importancia de la histidina en la misma, lo que también se ha demostrado usando un inhibidor específico, la N-tosyl-L-fenilalanina clorometilcetona. El tercer factor determinante de la actividad es el residuo Asp₁₀₂.

El mecanismo catalítico implica la transferencia de carga entre Ser₁₉₅ y Asp₁₀₂ vía la His₅₇. Esta transferencia incrementa el carácter nucleofílico de la Ser que es capaz de atacar las uniones peptídicas.

Los estudios cristalográficos con Rx han permitido demostrar el sitio de unión de la quimotripsina con el sustrato. Su estructura dicíclica explica su especificidad por las uniones "aromáticas".

El hombre sólo tiene dos quimotripsinógenos (De Caro 81). Estas dos proteínas difieren inmunológica y electroforéticamente. La principal proteína es quimotripsinógeno A que constituye el 90% del potencial total de actividad de quimotripsinógeno. Su peso, actividad y especificidad es en todo similar a los quimotripsinógenos A y B antes estudiados del cerdo. El otro componente, quimotripsinógeno B, supone menos del 10%, de algo mayor peso, es inestable en ácido. Su escasa cuantía no ha permitido un detallado estudio de sus propiedades. Coan aisló (66) tres quimotripsinas en el hombre que cabe su-

poner proceden de los quimotripsinógenos comentados y De Caro (81) confirmó sitios de unión y actividad totalmente similares a las quimotripsinas del cerdo.

Tripsinógenos y tripsinas. La tripsina es una enzima muy importante por varias razones. Aparte de su papel en la digestión de proteínas es responsable de la activación de los demás zimógenos pancreáticos. Actúa también como un modelo para varias enzimas llamadas tripsina-like o super-tripsinas. Las primeras se comportan como la tripsina lo que sugiere que muchos de sus centros activos son los mismos. Las últimas tienen unos centros activos mucho más elaborados que la tripsina lo que garantiza una mayor especificidad; la mayor parte de los casos las supertripsinas catalizan una única reacción. Esta superespecialización sólo se requiere para reacciones de gran importancia biológica.

El primer y mejor conocido tripsinógeno descrito es catiónico y representa el más abundante y quizá importante de ellos (Louvard 222). Tiene 229 residuos con gran similitud a la quimotripsina lo que sugiere un ancestro común para ambos.

Se activa por la tripsina en una reacción catalítica, que se caracteriza por una relación de incremento exponencial con el tiempo. Como en el quimotripsinógeno la activación es consecuencia de la ruptura del puente básico de unión Lis-Ile. Esta ruptura única crea una tripsina activa, beta-tripsina, que posee una cadena simple. La actuación sobre el medio de la cadena lleva a una alfa-tripsina con dos cadenas unidas por puentes disulfuro (Keil 199). Esta autólisis es rápida en presencia de tripsina y enlentecida en presencia de iones de calcio. La molécula de tripsinógeno tiene dos sitios de unión para el calcio. El primero de ellos con una fuerte afinidad incrementa la estabilidad de la tripsina. El segundo, de menor afinidad está situado en los residuos Asp 4 y 5 que dificulta la reacción catalítica en el puente Lis-Ile.

El hecho de que la activación triptica del tripsinógeno por la tripsina sea una reacción autocatalítica indica que esta reacción es relativamente lenta en el comienzo de la misma, cuando las cantidades de catalisis son pequeñas y, consecuentemente, que el tripsinógeno es un pobre sustrato para la tripsina. Si esto es así, la activación del zimógeno in vivo requiere, al menos inicialmente, la acción de otra enzima, que se ha identificado como enteropeptidasa o enteroquinasa. Esta enzima, normalmente unida al borde en cepillo de las células duodenales se ha purificado recientemente (Maroux 228). Como la mayor parte de las enzimas unidas al borde en cepillo intestinal, es una glicoproteína de gran tamaño con un peso de unos 300000 y contiene un 40% de carbohidratos. Su propiedad esencial, que la convierte en una supertripsina como antes definíamos, es reconocer con una especificidad estricta la unión Asp-Lis, presenta cerca del N-terminal de todos los tripsinógenos hasta ahora conocidos. Su eficacia es tan grande que multiplica por 2000 la rapidez del proceso catalítico. Su deficiencia conlleva la mala digestión de proteínas (Harworth 175).

A diferencia de la quimotripsina, no se conocen los sitios de unión y catálisis en la tripsina, aunque se han descrito también el triángulo de transferencia Ser-Asp-His.

La gran diferencia entre la tripsina y la quimotripsina reside en su especificidad. La tripsina hidroliza exclusivamente residuos básicos situados a la derecha de lisina o arginina. Esta diferencia se explica fácilmente por la conservación no sustitutiva de ácido aspártico ionizado en posición 177. Esta carga negativa creada atrae los residuos básicos positivamente cargados, incluyendo los puramente hidrofóbicos residuos reconocidos por la quimotripsina.

En la secreción pancreática del hombre hay dos tripsinógenos, que representan el 19% del total de proteínas del

jugo (Guy 168). El tripsinógeno 1 es alrededor de 2 veces más abundante que el tripsinógeno 2. Los dos tripsinógenos del hombre tienen un peso y composición muy similares. Su actividad se debe a la liberación del mismo octapéptido y el 1, libera además un pentapéptido. Las dos tripsinas producidas por la activación de sus respectivos tripsinógenos son muy similares en sus propiedades catalíticas. Se autolizan rápidamente a pH 8 en ausencia de calcio. Ambas son inhibidas por el péptido inhibidor pancreático en proporción 1/1.

Proelastasas y elastasas. Dos proelastasas se han descrito en el hombre tras la separación electroforética de las proteínas de su jugo. Los dos zimógenos son electroforéticamente diferentes pero inmunológicamente idénticos. Los dos son activados por la tripsina. Actúan específicamente contra el sustrato acetyl-Ala-Ala-Ala-metiléster y representan el 3% del total del poder proteolítico de la quimotripsina. (Guy 168). Estas elastasas tienen carácter de euglobulinas con tendencia a la precipitación, que explicaría su desaparición durante los intentos de fraccionamiento.

Exopeptidasas. Este término se da a un grupo de enzimas proteolíticas, cuya especificidad está principalmente determinada por la posición de sus residuos activos en uno de los extremos de su cadena. Actúan sólo sobre el principio o final de las cadenas polipeptídicas liberando los residuos uno después de otro. Las aminopeptidasas atacan los N-terminales y las carboxipeptidasas atacan los C-terminales.

Actualmente se discute si existen en el jugo pancreático aminopeptidasas. Si existieran su actividad en todo caso sería muy escasa. Por otra parte las carboxipeptidasas están bien representadas en el jugo pancreático en sus dos formas como zimógeno y como enzimas activas.

- a) Procarboxipeptidasa A y carboxipeptidasa A. No han sido aisladas en el jugo pancreático del hombre. En el buey se secreta como un tripéptido, siendo

la fracción III el quimotripsinógeno C, la subunidad II puede considerarse la verdadera procarboxipeptidasa y la fracción I se corresponde con el quimotripsinógeno no activable pero importante para la activación de los demás. Las fracciones I y II son susceptibles a la acción de la tripsina. Su activación viene a ser como la de todos los quimotripsinógenos aunque aún no se conoce con todo detalle, pero la activación implica la pérdida de un gran péptido de unos 7000 de peso. Es una enzima que posee un átomo de cinc por molécula (Sokolovsky 184). Este ión metálico determina su actividad. Hasta ahora se puede decir que la carboxipeptidasa humana tiene una actividad similar a la del buey y sus parámetros quinéticos son virtualmente idénticos.

- b) Procarboxi-peptidasa B y carboxipeptidasa B. La actividad de la carboxipeptidasa B tiene lugar cuando aparece un residuo C-terminal básico que no es atacado por la carboxipeptidasa A. Su activación es catalizada por la tripsina mucho más rápidamente que para la procarboxipeptidasa A. Como la A la carboxipeptidasa B contiene un ión Zn por molécula. Su acción altamente específica se ha usado para el estudio estructural de proteínas. Geokas (137), la aislado recientemente en el jugo pancreático activo del hombre, mostrando grandes similitudes a la mejor estudiada del buey.

III. INHIBIDOR PANCREÁTICO DE LA TRIPSINA.

Entre los componentes proteínicos de la secreción externa del páncreas esta es una clase de proteína difícil de incluir entre las enzimas, pero íntimamente relacionada con ellas, ésta es el inhibidor de la tripsina que tiene una importancia fisiológica capital. La síntesis de las enzimas

como precursores y su transporte intracelular como gránulos de zimógeno no son los únicos factores que estabilizan las enzimas pancreáticas, sino que toda la tripsina liberada puede, además, ser bloqueada inmediatamente por un inhibidor.

Hay dos inhibidores de la tripsina en el jugo del páncreas. El primero descrito por Kunitz en 1936 inhibe la tripsina stoichiometricamente en relación 1/1. No tiene gran especificidad pues también puede inhibir la enteropeptidasa, así como el quimotripsinógeno trombina, kalikreína y otras. Sin embargo este inhibidor no se encuentra en todas las especies de animales y tampoco en el hombre, siendo considerado como específico de los rumiantes.

El segundo inhibidor pancreático descrito en el buey se encuentra de forma universal en todas las especies y habitualmente se le denomina "inhibidor de la secreción pancreática". Es una proteína de bajo peso molecular (c. 6000) que contiene un 50% aproximadamente de aminoácidos. Es estrictamente específico para la tripsina, a la que inhibe en relación 1/1 a pH 5.5-11. Ahora que la incubación progresiva con el inhibidor y la tripsina permite observar la reaparición de actividad de ésta última, fenómeno conocido como de inhibición temporal y se debe a que el complejo tripsina-inhibidor es así mismo un sustrato para la tripsina.

En el hombre se encuentra en relativamente grandes cantidades (0.3-0.6% del total de proteínas del jugo del páncreas). Su estructura y la secuencia de sus aminoácidos es similar a la del inhibidor del buey.

IV. ENZIMAS LIPOLITICAS.

Los lípidos se definen como una clase de los constituyentes celulares no solubles en agua. Las moléculas de lípidos tienen poca afinidad por el agua con la que están en contacto en los sistemas biológicos. En contraste a las moléculas polares

o hidrofílicas que se dispersan fácilmente en agua, tienden a permanecer asociados para formar agregados plurimoleculares separadas del agua por interfases. Esta peculiaridad impone un número de exigencias a las enzimas lipolíticas, tales como, por ejemplo, el tener que actuar en interfases. De modo que es usualmente denominada lipólisis a la catálisis que sucede en un medio heterogéneo.

De entrada, se debe aceptar que los sistemas heterogéneos son menos favorables a la acción de las enzimas que las fases acuosas homogéneas en la que suceden la mayor parte de los procesos metabólicos. Pero una de las características esenciales de las enzimas lipolíticas es que están perfectamente adaptadas a las fases heterogéneas.

El jugo pancreático contiene tres enzimas lipolíticas principales: una lipasa para hidrolizar triglicéridos, un tipo A_2 fosfolipasa para hidrolizar fosfolípidos, y una carboxil-esterasa cuyo papel digestivo no está todavía perfectamente definido.

Lipasa Pancreática. Claude Bernard fue el primero en afirmar que el jugo pancreático actuaba sobre las grasas en el intestino delgado permitiendo su absorción. Se conoce ahora que el aspecto lechoso en los linfáticos se debe a partículas esféricas, los quilomicrones, compuestos fundamentalmente por triglicéridos que entran en el sistema linfático para ser transferidos al torrente sanguíneo. Estos triglicéridos proceden de la formación enteral a partir de los productos de degradación intraluminal de los triglicéridos alimentarios. Las lipasas son los agentes causantes de la degradación, con la lipasa sublingual actuando en la boca y en el estómago y continuando su acción la lipasa pancreática y la lipasa (o lipasas) intestinales en el duodeno y en el intestino delgado.

No sólo la lipasa pancreática es la más abundante, sino también la mejor estudiada (Desnuelle 89). Comprende

entre el 1 a 3% del total de proteínas del jugo pancreático. Las lipasas del buey, de la rata, del cerdo, de la oveja y del hombre se han purificado por cromatografía iónica de intercambio y gel filtración (De Caro 82). Es en el hombre una glicoproteína con unos 450 residuos de aminoácidos.

La lipasa se inactiva por foto-oxidación y mediante incubación con dietilpirocarbonato. En ambos casos hay una buena correlación entre la cinética de inactivación y la modificación de la histidina. Parece razonable sugerir que la lipasa como muchas esterasas y enzimas proteolíticas, tiene su actividad relacionada con la serina estando en relación con la transferencia de carga a la histidina como se ha probado para la quimotripsina. Sin embargo, experimentos recientes han probado que el mecanismo difiere probablemente en el caso de la lipasa y el único residuo imprescindible parece ser la histidina. La serina parece intervenir en el momento de fijación en la interfase (Chapus 76).

Por muchas razones esteroquímicas la lipasa no puede hidrolizar la cadena interna (posición 2) de los triglicéridos. Hidroliza casi con la misma rapidez las dos cadenas externas, produciendo sucesivamente 1,2 diglicéridos y 2 monoglicéridos. La hidrólisis de los 2 monoglicéridos es muy lenta, pues depende de la migración de la cadena interna a posición externa. En otras palabras, la lipasa produce fundamentalmente ácidos grasos libres y 2 monoglicéridos. La producción de glicerol es lenta en condiciones normales.

In vivo el grado de hidrólisis raramente excede el 70%. La proporción de monoglicéridos es por tanto la mayor. Los monoglicéridos y ácidos grasos libres, probablemente a causa de su mayor polaridad, pueden cruzar el borde en cepillo intestinal mucho más fácilmente que los triglicéridos de los que proceden. La misma situación tiene lugar cuando los triglicéridos sanguíneos se hidrolizan por la lipoprotein-lipasa antes de

cruzar las paredes capilares y las membranas plasmáticas de los adipocitos. Otro punto importante de la detención de la lipólisis en el estadio de monoglicéridos es que se facilita la economización de un mol de ATP en los enterocitos durante la resíntesis a triglicéridos linfáticos.

Ya se ha establecido que la más importante y característica propiedad de las lipasas es la de hidrolizar muy rápidamente sustratos insolubles en agua. Como puede imaginarse, se ha verificado experimentalmente, que el primer paso de la catálisis es la adsorción de la enzima en la interfase. Para una constante concentración de enzima, el tamaño de la interfase se agranda, la velocidad de lipólisis incrementa hasta que se alcanza una meseta que se corresponde con la adsorción completa de la enzima disponible. A pesar de la heterogenicidad del sistema, la curva de la velocidad de la reacción, en términos de la concentración del sustrato, es por tanto una curva de saturación, que recuerda a la curva de Michaelis obtenida en una solución acuosa homogénea. Una distinción fundamental de la situación clásica es que pueden observarse actividades muy diferentes con la misma cantidad de enzima y de sustrato si el tamaño medio de las partículas emulsificadas varía. La velocidad es mayor en una emulsión fina que en una gruesa.

Otra propiedad importante de la lipasa es su activación interfásica. Los triglicéridos de cadena media y larga solos son totalmente insolubles en agua. Los triglicéridos de cadena corta son solubles en agua. Tan pronto como la cantidad de triglicéridos añadidos a un solvente es menor que su saturación, se obtiene una verdadera solución, en la que las moléculas, al menos en principio, son independientes unas de otras. La actividad de la lipasa con un sustrato muy disperso es muy pequeña, pero tan pronto como la barrera de saturación se cruza, la actividad de la lipasa se incrementa bruscamente multiplicándose por 1000 el factor de velocidad

de reacción. Por esto se dice que la lipasa está perfectamente adaptada a su función biológica; no sólo puede hidrolizar triglicéridos insolubles, sino también hidrolizarlos mucho más rápidamente que los sustratos disueltos. Es una característica típica de las lipasas, ya que la esterasa hepática se comporta exactamente lo mismo en las dos situaciones.

El considerable incremento de la actividad de la lipasa en medio heterogéneo, se debe probablemente en parte al comportamiento ventajoso del sustrato en las interfases en contraste a los sustratos disueltos (mayor concentración y mejor orientación respecto a la geometría del centro activo de la enzima).

La activación de la lipasa en la interfase lipido-acuosa es un fenómeno muy interesante. La catalisis inducida por la lipasa, como la de la quimotripsina, tripsina a otras enzimas relacionadas con la serina, comprende un estado de acilación y otro de desacilación (Chapus 76). El derivado acilado de la lipasa es desacilado 100 veces más deprisa después de su unión a la fase hidrofóbica que cuando está simplemente disuelto en agua. Ya que la desacilación es en este caso limitada, la velocidad de hidrólisis se encuentra incrementada por el mismo factor. Se ha demostrado usando técnicas de films moleculares que la lipasa se une a la interfase de forma casi irreversible, lo que proporciona una considerable ventaja para la cinética enzimática cuando permanece en contacto permanente con el sustrato.

El primer paso de la catalisis comienza con la fijación de la enzima en la interfase lipido-acuosa. Incluso, la enzima se une fácilmente a interfases relativamente hidrofóbicas separando triglicéridos y agua. De esto puede deducirse que su sitio de fijación (o penetración) posee una estructura y propiedades que son complementarias de aquellas en este tipo de interfase.

Es bien conocido, sin embargo, que la lipasa actúa en el duodeno en presencia de alta concentración de moléculas anfipáticas (sales biliares, jabones, etc.), las cuales tienen la propiedad de acumularse en la interfases. Cabría esperar por tanto la competitividad entre estas moléculas y la lipasa por la posesión de los lugares de la inter-fase. In vitro se demuestra la imposibilidad de acción de la lipasa cuando la interfase se ocupa por sales biliares. Para evitar esta contingencia con desfavorables resultados, el páncreas sintetiza un cofactor especial termoestable.

El efecto de reactivación de la lipasa por el cofactor en presencia de sales biliares se conoce hace varios años (Maylie 231), pero sólo se ha demostrado recientemente que este cofactor es una pequeña proteína denominada "colipasa", cuyo peso molecular no excede 11000. El más pequeño, originario del páncreas de cerdo, tiene 82 residuos formando una cadena única, cuya secuencia se conoce (Charles 77). La molécula se compone de un núcleo ampliamente reticulado debido a numerosas uniones disulfuro. Hay dos áreas hidrofóbicas, que son buenas candidatas para la fijación de la co-lipasa en las interfases.

El efecto de la co-lipasa es ayudar a la lipasa a adsorberse en las interfases en presencia de sales biliares. El origen de este efecto se ha dilucidado recientemente usando micelas de sales biliares. El sistema micelar posee la considerable ventaja en sistemas emulsificados de ser isotrópico, y consecuentemente permite la utilización de las técnicas ópticas y magnéticas de física-química. De esta forma se ha demostrado que se origina un complejo binario entre la co-lipasa y cierto número de monómeros de sales biliares igual al que existe en una micela bajo las mismas condiciones. Este complejo tiene una afinidad considerable por la lipasa e induce la formación de un complejo ternario conteniendo una molécula de lipasa, una de co-lipasa y una micela. Esto sugiere que la co-lipasa se une primero a la interfase ya ocupada por la micela y que sirve de

gancho para la lipasa incapaz de unirse en esta situación. Esta hipótesis se ha confirmado experimentalmente (Rietsch 290).

De lo anteriormente expuesto es evidente que puede determinarse la lipasa cuantitativamente usando sustratos insolubles en estado de emulsificación. Esta exigencia origina ciertas dificultades, que no han sido resueltas completamente. Las cinéticas de la lipasa no son siempre lineales por dos razones fundamentales. La primera es que la adsorción de la lipasa tiene a veces un flujo lento, lo que lleva en ciertas condiciones a períodos de inducción durante los cuales la velocidad se incrementa. La segunda es que la lipasa se desnaturaliza progresivamente en las interfases y que su acción es más o menos fácilmente impedida por la presencia de productos polares secundarios a la reacción en las interfases. Un método de estimación utiliza una emulsión de triglicéridos de cadena larga en presencia de sales biliares. Las sales biliares tienen la ventaja de estabilizar la lipasa en las interfases y quizá también de aclarar la interfase de ácidos grasos libres procedientes de la reacción catalítica. La concentración óptima de sales biliares se ha desarrollado empíricamente, pero esta proporción depende del tipo de método y de la proporción de co-lipasa existente en el medio. Otros métodos más modernos utilizan las soluciones de tributirina estabilizadas simplemente por agitación y que no precisa de la adición de sales biliares, estimándose la actividad de la lipasa mediante un virador de pH. (Sémériva 325).

Fosfolipasa A_2 . Los fosfoglicéridos naturales habitualmente poseen cuatro uniones ésteres que pueden ser hidrolizadas por las fosfolipasas. El páncreas sintetiza, en forma de precursor, una fosfolipasa A_2 estereoespecífica capaz de hidrolizar la cadena interna de las tres cadenas de los fosfoglicéridos para convertirlos en lisofosfolípidos. La fosfolipasa A_2 tiene no sólo estereoespecificidad, sino también una especificidad posicional. El hecho de que la fosfolipasa, a diferencia de la lipasa, se encuentre como gránulos de zimógeno parece

ser que es para evitar al ataque de los fosfolípidos de la membrana celular, aunque salvo en las fosfolipasas de los venenos este riesgo es pequeño.

La molécula de fosfolipasa del cerdo se compone de 123 residuos dispuestos en una cadena única. Es más estable que la lipasa, aunque también está parcialmente estabilizada por la colipasa (Rietsch 290). Se activa mediante autocatalisis, que permite la apertura de la cadena que descubre el centro activo.

Las exigencias de activación de la fosfolipasa son las mismas que las de la lipasa. El sitio de reconocimiento de la fosfolipasa cruza la interfase para penetrar en el interior hidrofóbico de las micelas y partículas emulsificadas del sustrato.

Carboxil-éster-hidrolasa. Tiene la peculiaridad de actuar sobre los triglicéridos de cadena corta solubles en agua, siendo aislada por cromatografía del jugo pancreático por Erlanson (114), en 1975. No hidroliza los ésteres emulsificados que son el sustrato de la lipasa, actuando fundamentalmente sobre los ésteres de colesterol y vitamina A.

Las tres enzimas lipolíticas en el hombre pueden separarse por filtración de las proteínas de jugo pancreático a través de Sephadex G 100 (Fig. 112). La carboxi-éster-hidrolasa se eluye con el primer pico de proteínas. La enzima representa alrededor del 4 % de las proteínas del jugo pancreático. Su peso molecular determinado por electroforesis en gel de poliacrilamida en presencia de SDS está alrededor de 100000. Tiene un alto número en residuos de prolina y un bajo porcentaje en residuos polares. Contiene 21 mol de amino-azúcares por mol de proteína.

La lipasa pancreática del hombre emerge con el segundo pico de proteína de la columna de Sephadex G 100 (Desnuelle 89). Se ha purificado del jugo pancreático por

De Caro (82). Tiene un peso molecular de 46000 a 48000. Su secuencia y composición de aminoácidos es análoga a la lipasa de otras especies conocidas. El extremo N-terminal es un residuo de lisina. Como la lipasa del cerdo, la humana es una glicoproteína. Contiene manosa (2.8 mol/mol), galactosa (3 mol/mol), glucosa (1.1 mol/mol) y glucosamina (4.4 mol/mol). La electroforesis en gel de pilacrilamida a pH 5 separa dos isolipasas, con puntos isoeléctricos muy cercanos (5.8 y 5.85), y ambas contiene azúcares. Se puede demostrar una reacción inmunológica cruzada entre las dos lipasas humanas y las del cerdo, buey, oveja, rata y perro con la ayuda de un suero inmune antilipasa. La actividad de la lipasa humana se inhibe, como la del cerdo, con la presencia de sales biliares, cuando su concentración se aproxima al estado micelar. La actividad se restaura por la co-lipasa.

La colipasa se separa fácilmente por Sephadex G 100, se elude con el último pico de proteínas con la fosfolipasa (Figarella 122).

La fosfolipasa se ha identificado en el tejido pancreático y el jugo del páncreas. Se excreta totalmente inactiva y su activación depende de la adición de tripsina. Constituye el tercer volumen de la columna de Sephadex G 100.

V. ENZIMAS NUCLEOLITICAS.

Pertenecen a un grupo de fosfodiesterasas, cuya acción es hidrolizar los puentes diesterfosfóricos que unen los mononucleótidos en ácidos nucleicos. Dependiendo de que hidrolicen ribo o deoxiribonucleótidos se denominan ribonucleasas o deoxiribonucleasas. Su actividad en el jugo pancreático humano parece muy baja.

VI. SECRECION PROTEINICA NO ENZIMATICA.Proteínas séricas.

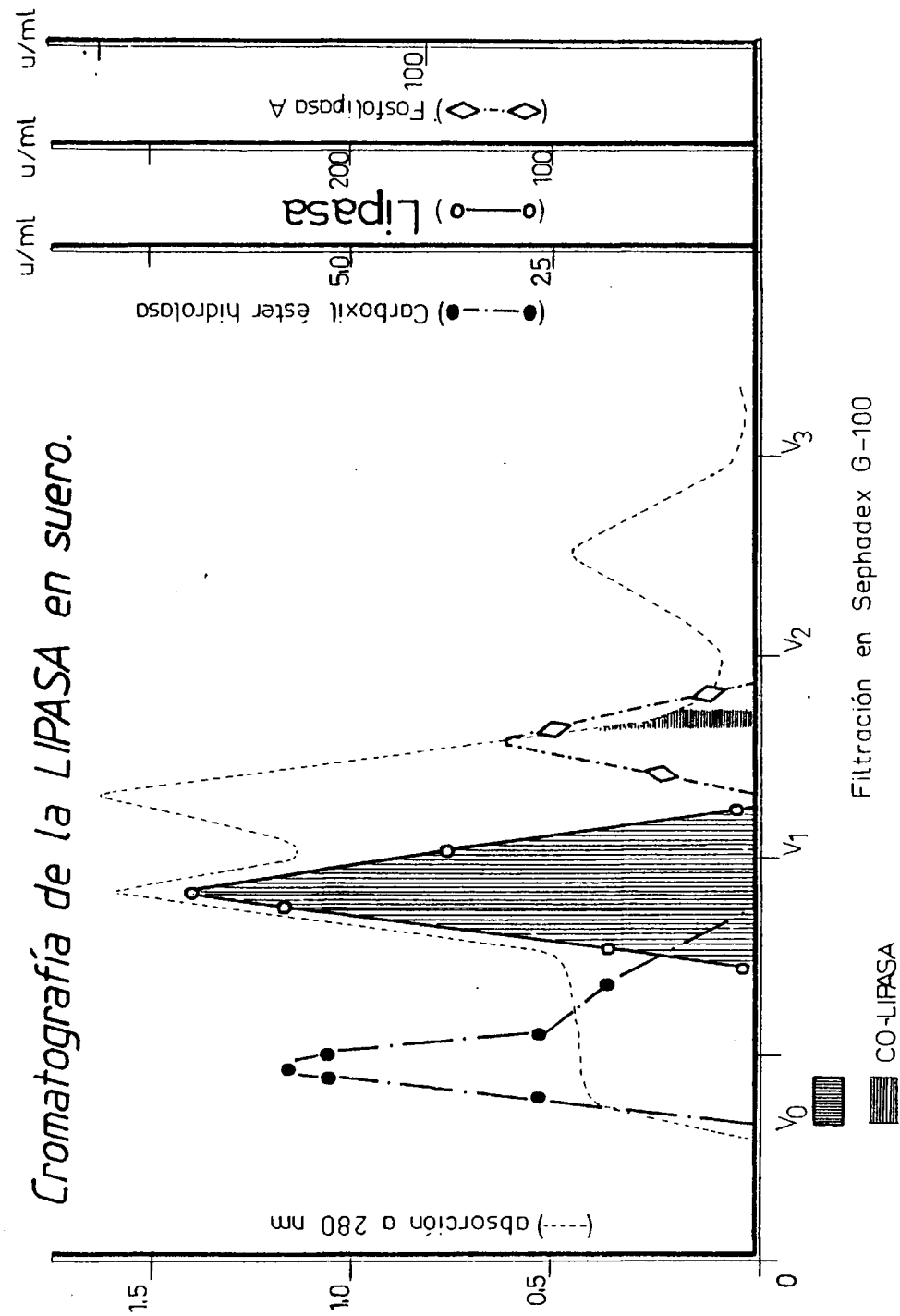
	Jugo normal	Jugo patológico
Albúmina	1.26	8.16
Inmunoglobulinas A	0.18	0.83
Inmunoglobulinas G	0.23	2.84
Inmunoglobulinas M	0.12	0.91

Desnuelle (89). Expresado en % de proteínas totales del jugo pancreático.

Lactoferrina. Está presente en el jugo pancreático normal en concentraciones muy bajas, sin embargo es llamativo su incremento en enfermos con pancreatitis crónica calcificante, pasando del 0.03% al 0.5% del total de proteínas en este caso (Sarles 307). Se ha demostrado la presencia de lactoferrina en las células acinares pancreáticas. La razón de la hipersecreción de lactoferrina en la pancreatitis crónica calcificada es desconocida.

Antígeno carcinoembriónico. Se ha identificado en la secreción pancreática humana (McCabe 232), estando presente en muy bajas concentraciones en el jugo pancreático normal, incrementándose 100 veces en el caso de carcinoma de páncreas, aunque hasta ahora no se le ha concedido ningún valor diagnóstico.

Cromatografía de la LIPASA en suero.



CAPITULO V.

*"Etiopatogenia de la
pancreatitis aguda".*

Incidencia: se desconoce la incidencia real de la PA.

Los datos más completos son los publicados por Trapnell en 1975 (360); este autor revisó los 590 casos de PA ocurridos en un área geográfica determinada (Bristol, Inglaterra) durante un periodo de 20 años. Según sus cálculos, la incidencia anual de PA en esta zona fué de 53.8 casos por millón de habitantes. De todos modos esta cifra es probablemente inferior a la real, ya que se producen muchos casos leves o moderados cuya inclusión como PA depende de los criterios diagnósticos empleados en cada centro hospitalario y de la frecuencia con que se determine la amilasa en los servicios de urgencia.

Si trasladamos a nuestro medio estas cifras de incidencia encontramos que, sólo para la ciudad Madrid, corresponderían unos 200 casos anuales de PA. A este respecto tienen gran valor los datos publicados por Ortiz Vazquez referentes a los casos ingresados en el Servicio de Medicina Interna de "La Paz". Constituyen dos series de pacientes, la primera recoge 108 casos observados en el bienio de 1966-68 (251), y la segunda 80 nuevos casos vistos en el periodo de 1968-70 (253). En conjunto son 188 enfermos diagnosticados con un criterio uniforme; representan un 0.4% de los ingresos de urgencia en "La Paz" y un 2.3% de los casos de abdomen agudo estudiados en el Servicio de Admisión de dicho centro.

Este estudio es de gran valor pues, en la época en

que se realizó, la mayoría de las urgencias de la población madrileña afiliada a la Seguridad Social, eran atendidas en "La Paz".

Como vemos, la PA es una enfermedad más frecuente de lo que suele pensarse, y digna de ser tomada en cuenta en el diagnóstico de todo cuadro agudo abdominal.

Factores etiológicos: la causa exacta de la pancreatitis aguda sigue sin conocerse. Por otra parte, la investigación experimental en animales y la observación clínica en el hombre han permitido conocer numerosos factores que predisponen al padecimiento de la enfermedad, son capaces de desencadenarla, o bien contribuyen a su progresión una vez que se ha puesto en marcha el mecanismo patogénico(317).

En la tabla III se recogen los factores predisponentes, causantes o precipitantes de la enfermedad según los diversos autores (18 ,43 ,317). Algunos de estos factores etiológicos pueden actuar solos, pero otros lo hacen en forma combinada. Muchos son raros, poco frecuentes o de importancia dudosa. Por otra parte, algunos de ellos tienen importancia por imprimir a la enfermedad unas características especiales de evolución, que llegan a producir formas clínicas de PA bien definidas, como son: el alcoholismo, enfermedades de las vías biliares, intervenciones quirúrgicas, parotiditis vírica o hiperparatiroidismo.

En la experiencia de todos los autores destacan como etiologías más frecuentes de la PA la litiasis biliar y el alcoholismo crónico, junto a ellos se observa un amplio porcentaje de casos idiopáticos.

En la revisión de Trapnell (360), que es una de las más amplias de la literatura, el factor etiológico encontrado con mayor frecuencia es la enfermedad de las vías biliares: 53.6% seguido del grupo idiopático: 34.4%, encontrando solamente un 4.4 % de casos atribuibles al alcoholismo crónico. Como puede apreciarse en la tabla IV , el conjunto de los restantes factores etiológicos son responsables solamente del 8% de los casos de este autor.

En nuestro medio consideramos la serie de Ortiz Vazquez (251,253) como la de mayor interés epidemiológico. Entre sus 188 pacientes también predominan las afecciones de la vía biliar, presentes en el 28% de los casos, pero existe además un 9% de enfermos con padecimientos gástricos.

La incidencia del alcoholismo crónico en las series de otros autores norteamericanos, australianos, sudafricanos y franceses (306,317 ,357) es bastante elevada y oscila entre 30 y 40% de los casos. La diversa incidencia de PA de etiología alcohólica en la literatura puede ser debida a diferencias geográficas en el consumo de alcohol, pues varía incluso si los

enfermos proceden de zonas rurales o urbanas, y es mayor en estas últimas (360).

Edad: la PA puede presentarse en cualquier edad, pero generalmente es una enfermedad propia de la madurez. La mayor parte de los pacientes tienen edades comprendidas entre los 30 y 60 años (353).

Entre los niños, predomina la parotiditis vírica como principal factor etiológico. Pero en algunas zonas, como Sud-áfrica, la mayoría de los casos de PA infantil suelen atribuirse a parasitación por nematelmintos (áscaris). Actualmente, una causa frecuente de PA infantil es el tratamiento con esteroides (289).

La edad media de los sujetos con PA por alcoholismo crónico es inferior que la de los de etiología biliar, 40 y 50 años respectivamente, de forma que la importancia del alcohol como posible agente etiológico disminuye al aumentar la edad del enfermo.

Sexo: en la mayor parte de las estadísticas predomina el sexo femenino, y ello guarda relación con la preponderancia de la enfermedad biliar como causa de PA, ya que la litiasis biliar es más frecuente en la mujer.

Así, la proporción de mujeres es de 56% en Trapnell

(360), 75% en Ortiz Vazquez (253) y 40% en Sarles (306).

Por el contrario la PA alcohólica es más frecuente en el hombre joven, aunque a partir de los 50 o 60 años disminuyen las diferencias entre ambos sexos, pues pierde importancia el alcoholismo y se iguala la incidencia de litiasis biliar en los varones (360).

TEORIAS SOBRE LA PATOGENIA DE LA PANCREATITIS AGUDA

Como ya hemos visto son muy numerosos los agentes etiológicos capaces de producir esta enfermedad. Se considera que la PA es debida a la autodigestión de la glándula por los propios fermentos pancreáticos. Lo cual sería un modelo de respuesta unitario ante el insulto pancreático de los diversos agentes etiológicos, cuya acción consistiría en iniciar o desencadenar la activación intrapancreática de los zimógenos o profermentos inactivos, estos últimos serían los verdaderos responsables de la lesión pancreática.

Basados en esta interpretación, estudiaremos seguidamente las principales teorías propuestas sobre el desencadenamiento de la enfermedad por un lado, y sobre la producción de la lesión por el otro.

A) DESENCADENAMIENTO DE LA PA:

Teoría de la obstrucción-hipersecreción: está muy extendida la creencia de que la PA se produce a consecuencia de la obstrucción del conducto pancreático durante una fase en que la glándula se encuentra en plena actividad secretoria (310).

Esta teoría permite explicar la frecuencia con que la PA se aparece tras un exceso de alimentación: la típica "comilona". Pero no existen evidencias clínicas ni experimentales que permitan apoyarla plenamente, así en la serie de Shader (326) sólo se encontró la obstrucción del conducto en un 3% de los casos mortales. Por otra parte la ligadura del conducto pancreático ocasiona atrofia del páncreas, pero no inflamación. Si la ligadura va seguida de la administración de secretina, tampoco se produce pancreatitis, sólo un edema reversible. Además, la estimulación mediante secretina en los enfermos de PA no parece agravar la enfermedad (43).

Estos datos contrastan con la importancia del mecanismo obstructivo en la producción de pancreatitis crónica, en la cual frecuentemente se encuentran cálculos y dilataciones de los conductos.

Teoría del canal común y el reflujo biliar: esta teoría fué propuesta por Opie en 1901 (43) y ha tenido numerosas partidarios, con períodos de mayor y menor credibilidad.

Se parte en ella de la existencia de una misma desembocadura en el duodeno para las secreciones biliar y pancreática, lo que da lugar a un trayecto o "canal común" para secreciones. De esta manera, la bilis y enzimas pancreáticos activados, podrían regurgitar por este canal común hasta el conducto pancreático y originar la PA. Con esta teoría podrían justificarse las pancreatitis asociadas a enfermedades de las vías biliares, impactaciones calculosas en la papila de Vater y alteraciones inflamatorias del esfínter de Oddi.

El inconveniente es que sólo en un 5% de los casos de PA se encuentra el dispositivo del canal común terminal descrito por Opie, necesario para que la impactación de un cálculo ocasione el reflujo de bilis hacia el páncreas (253).

Además, es preciso tener en cuenta que las presiones fisiológicas de secreción en el interior del conducto pancreático son, por lo menos, tan altas como en las vías biliares. El incremento artificial de presión en la vía biliar no ocasiona reflujo hacia el conducto pancreático. La realización de colangiografías a través del tubo en T, raramente tiene consecuencias nocivas y pocas veces permite visualizar el conducto pancreático. Pero aparte de esto, la inversión del flujo biliar hacia el conducto pancreático, a presión fisiológica, no ocasiona pancreatitis, pues de todos los fermentos pancreáticos sólo la lipasa es activada por la bilis (43).

Teoría del reflujo duodenal: el reflujo del contenido duodenal al interior del conducto pancreático se considera actualmente como uno de los principales responsables de la PA (233).

Esta teoría se basa en el conocimiento experimental de que los fermentos proteolíticos activos pueden causar PA hemorrágica pero estos fermentos sólo se activan cuando se ponen en contacto con la enterocinasa del jugo duodenal, como ya vimos en el capítulo de fisiología.

El soporte de esta teoría es el incremento de muertes por PA que sigue a las gastroyeyunostomias, situación que favorece el reflujo del contenido duodenal hacia el conducto pancreático. Por el contrario, la gastroduodenostomía comporta una baja mortalidad por PA.

En este sentido es muy significativa la producción experimental de PA hemorrágica, en el perro, mediante la creación de un asa duodenal cerrada (233). La lesión puede prevenirse si antes se liga el conducto pancreático, lo cual significa que el reflujo de tripsina activada, desde el duodeno al interior del páncreas, es el factor fundamental en este modelo experimental. Otros factores a tener en cuenta son: la isquemia provocada por la técnica quirúrgica, la proliferación bacteriana y el aumento progresivo de presión en el interior del asa, que facilita el reflujo del contenido duodenal hacia

el páncreas a mayor presión de la fisiológica (18).

En cuanto a la composición del material que refluye, el contenido duodenal es una mezcla de enzimas pancreáticos activados por la enterocinasa, ácidos biliares, lisolecitina, grasa emulsionada y bacterias. Hay que tener en cuenta que algunos de estos productos son citotóxicos para el páncreas, como veremos más adelante, por lo que la interpretación de este mecanismo patogénico es más compleja de lo supuesto inicialmente (317).

B) PRODUCCION DE LA LESION PANCREATICA:

Como vimos en el capítulo precedente, el páncreas sintetiza y almacena en sus células acinares una gran variedad de enzimas digestivos inactivos, que son segregados con el jugo pancreático y activados en el duodeno por la enterocinasa intestinal (excepto la lipasa que se activa por la bilis).

En condiciones patológicas, estos profermentos pueden ser activados en el interior del páncreas por alguno de los mecanismos desencadenantes que acabamos de analizar. También puede ocurrir que pierda su potencia alguno de los inhibidores enzimáticos presentes en el tejido y jugo pancreático, o incluso que por diferentes caminos lleguen al páncreas productos tóxicos.

El resultado de estos cambios será una lesión inflamatoria o necrótica que, en presencia de compromiso vascular (especialmente de la microcirculación), puede llegar a la total destrucción enzimática de la glándula, es decir a la "autofagia" del páncreas (18, 43, 317).

En principio, se consideró responsables de estas lesiones a todos los fermentos pancreáticos. Posteriormente, a la luz de los datos de experimentación animal, se fué centrando el interés en los enzimas proteolíticos, concretamente en la tripsina. En los últimos años se ha dado cada vez mayor importancia, en la patogenia y fisiopatología de la PA a la intervención de los péptidos vasoactivos y de los enzimas lipolíticos como la fosfolipasa. A continuación analizaremos cada uno de estos agentes.

I) Enzimas proteolíticos:

Tripsina: se puede producir experimentalmente una PA mediante la inyección de tripsina activa dentro del conducto pancreático, pero el efecto obtenido depende de la dosis administrada, de la presión a que se inyecte y de la especie animal en que se realice el experimento (43, 317).

Si la dosis inyectada es pequeña, sólo se produce un edema intersticial pasajero, mientras que con dosis altas se provoca un cuadro muy intenso de edema, hemorragia,

trombosis y lesiones vasculares. En cambio existe relativamente poca necrosis acinar, en contraste con lo que ocurre en la PA humana espontánea.

Esto último va de acuerdo con el hecho de que no ha conseguido detectar tripsina activa en el páncreas humano durante la enfermedad. Así mismo, la experiencia clínica del tratamiento de la PA con inhibidores de la tripsina es bastante decepcionante como veremos en otro capítulo. Los efectos de la quimotripsina sobre el páncreas son muy semejantes, y únicamente en alguna ocasión se ha detectado quimotripsina activada durante la PA humana.

Si piensa actualmente que, la tripsina y quimotripsina, intervienen en la PA como eslabones iniciales de la cadena de activación intrapancreática de los zimógenos, más que como agentes productores de la autodigestión del páncreas. Así basta la activación de mínimas cantidades de tripsina para inducir la activación de los otros zimógenos y provocar a través de ellos una PA (4).

Elastasa: la proelastasa requiere tripsina para su activación y, aparte de un efecto proteolítico, tiene también la propiedad de digerir las fibras elásticas.

Según Geokas (134) la elastasa juega un papel importantísimo en la producción de las lesiones vasculares de la PA:

Su inyección intrapancreática origina unas alteraciones histológicas similares a las ocasionadas por la tripsina, pero con predominio de alteraciones vasculares y mayor afectación de la pared de aquellos vasos cuyo contenido en fibras elásticas es más alto. Así mismo, se ha demostrado disminución de proelastasa en muestras de tejido pancreático, en perros con PA experimental y en las autopsias de enfermos fallecidos por PA (18).

Kalikreina: se supone que la Kalikreina y el sistema de las Kininas juegan un importante papel en la patogenia y fisiopatología de la PA, pero el problema no ha sido aclarado todavía de forma definitiva (5 , 43).

El interés por esta sustancia comenzó en 1926 al demostrar Frey que la inyección intravenosa de extractos pancreáticos provocaba hipotensión en los perros. Al principio activo responsable de este fenómeno se le denominó Kalikreina, y se observó que actuaba liberando enzimáticamente una sustancia llamada Kalidina, a partir de un precursor plasmático (263).

Estudios posteriores demostraron que, tanto la tripsina como algunos venenos de serpientes, eran capaces de liberar un péptido hipotensor a partir de las globulinas plasmáticas. A este péptido vasoactivo se le denominó Bradikinina y en 1960 se logró su aislamiento y síntesis. La Bradikinina es un nonapéptido, tanto la Kalidina como otras Kininas son muy semejantes a ella en cuanto a estructura y función, sólo se diferen-

cian por tener algún aminoácido más (263).

En general, la Kalikreina actúa sobre substratos plasmáticos protéicos (kininógenos) liberando péptidos activos o kininas. Existen otras sustancias enzimáticas de este tipo en plasma, orina, linfa, saliva, etc, con acción similar a la kalikreina pancreática, que por extensión también se denominan kalikreinas. La kalikreina plasmática es normalmente inactiva (kalikreinógeno) pero puede ser activada por diversos agentes, no obstante existen también en el plasma inhibidores específico de la kalikreina (252).

Así mismo, existe relación entre el sistema kalikreina-bradikina y los factores de la coagulación, pues el factor XII o de Hageman es capaz de inducir la formación de kininas mediante activación del kalikreinógeno plasmático. También en el plasma coexisten kininógenos fácilmente activables, junto a kininasas rápidamente inactivadoras de la kinina formada. El resultado de todo esto es que, por diversos mecanismos enzimáticos, pueden formarse péptidos activos circulantes o kininas, que a su vez son rápidamente inactivados por sistemas inhibidores, con lo cual su vida media es muy corta (252).

Entre las acciones de las kininas nos interesa fundamentalmente las de la bradikina. Esta sustancia es uno de los vasodilatadores más potentes que se conocen. En el hombre su inyección intravenosa provoca hipotensión, broncocons-

tricción, ruborización, vasoconstricción pulmonar, aumento de la permeabilidad capilar y paresia intestinal. La inyección local origina edema, enrojecimiento, dolor e infiltración leucocitaria. Las acciones de la kalidina son idénticas a las descritas para la bradikina.

No obstante, los intentos de provocar pancreatitis experimental, mediante la inyección de kalikreina en el conducto pancreático de la rata, sólo han conseguido producir edema e infiltración leucocitaria transitorios, pero sin llegar a necrosis o hemorragia.

II) Enzimas lipolíticos:

El papel de estos enzimas en la patogenia de la PA se mantuvo olvidado durante demasiado tiempo, dirigiéndose toda la atención de los investigadores hacia los fermentos proteolíticos. Es preciso tener en cuenta que los enzimas lipolíticos son activados por los ácidos biliares, por lo que su activación puede ocurrir al refluir bilis o contenido duodenal hacia el conducto pancreático (43).

Como veremos a continuación, estos fermentos tienen una gran capacidad para producir necrosis pancreática cuando han sido previamente activados.

Lipasa: desde antiguo se pensó que la lipasa era responsable de la esteatonecrosis que aparece en la PA, lo cual

ha sido plenamente confirmado en la actualidad (317).

Los experimentos sobre la producción de PA mediante inyección de lipasa en el conducto pancreático son contradictorios, en general se deduce de ellos que la lipasa requiere el concurso de los ácidos biliares para lesionar los tejidos. La inyección de lipasa sólo en el tejido adiposo no provoca necrosis grasa (18).

El efecto detergente de los ácidos biliares permite el acceso de la lipasa activada hasta los triglicéridos almacenados en la célula adiposa. Tras su acción lipolítica se acumulan dentro de la célula grandes cantidades de ácidos grasos libres, que a su vez, tienen efecto detergente sobre la membrana celular lesionándola y dando lugar a la esteatonecrosis (317).

El efecto nocivo de la lipasa sobre el tejido pancreático es más confuso. Se piensa que serían los ácidos grasos, liberados por la lipólisis intra-acinar, los que tras acumularse dentro de la célula destruirían la membrana celular originando la necrosis pancreática.

También puede influir la difusión de grandes cantidades de ácidos grasos libres desde zonas de esteatonecrosis peripancreáticas. En general, parece que la lipasa contribuye a acelerar el proceso de necrosis del páncreas más que a iniciarlo. su mayor interés reside en la producción de lesiones

esteatonecróticas a distancia, las llamadas metástasis enzimáticas.

Fosfolipasa A: el papel de este fermento en la patología de la PA se considera en la actualidad importantísimo. Se ha observado que el contenido de fosfolipasa A del páncreas humano es muy superior al de otras especies animales. La fosfolipasa A, en presencia de ácidos biliares, transforma la lecitina y cefalina en lisolecitina y lisocefalina respectivamente. Ambos productos tienen un efecto citolítico, hemolítico y citotóxico por incorporarse a los fosfolípidos de la membrana celular convirtiéndose estos últimos en lisofosfolípidos, lo cual provoca la disolución de la membrana (43, 317).

Mediante fosfolipasa A, obtenida del veneno de la cobra Naja, se consigue a partir de Ovolecitina purificada un preparado de lisolecitina capaz de originar lesiones experimentales en la mucosa gástrica del perro. Por el contrario, con la fosfolipasa A del jugo pancreático humano no se consigue este efecto, incluso añadiendo ácido taurocólico (79).

Creutzfeld y Schmidt (74 , 315) demostraron como la inyección de lisolecitina, a baja presión, en el conducto pancreático del perro provocaba una extensa necrosis del páncreas, incluso con afectación de todo el tejido adiposo de la cavidad abdominal. Si se repite este mismo experimento con fosfolipasa A purificada, en lugar de lisolecitina, no se produce ninguna

lesión. Pero si posteriormente se añade una pequeña cantidad de ácidos biliares, se logra una lesión semejante a la provocada por la lisolecitina.

Los estudios realizados con páncreas necróticos, de animales o de humanos, demuestran una disminución del contenido de lecitina y cefalina con aumento del contenido de lisolecitina. Por otra parte, se ha podido detectar un aumento de actividad fosfolipásica A en plasma y líquido ascítico de perros con PA experimental, mientras que no se pudo demostrar la existencia paralela de tripsina libre en dichos experimentos. Las lesiones histológicas de la pancreatitis necrótica humana son semejantes a las observadas en la PA experimental de perros y ratas cuando esta se ha provocado por la inyección de fosfolipasa A.

La fosfolipasa A es activada por la tripsina y por los ácidos biliares. Así mismo, tanto la bilis como el jugo intestinal contienen los precursores necesarios para que, por acción de la fosfolipasa A se formen lisolecitina y lisocefalina. En cambio no se conocen inhibidores de la fosfolipasa A. Además, parece que la fosfolipasa, en presencia de ácidos biliares o de kalikreina, es capaz de liberar histamina de los mástocitos, lo cual permite sospechar su intervención en los trastornos circulatorios de la PA (317).

Como hemos visto bastan pequeñas cantidades de tripsi-

na o de ácidos biliares para activar intrapancreáticamente toda una gama de poderosos fermentos. Esto puede ocurrir tanto por reflujo de bilis como de jugo duodenal hacia el conducto pancreático. No obstante, debemos tener en cuenta que la fosfolipasa A no tiene las mismas propiedades en todas las especies animales. Así mismo no hay que olvidar que el contenido de lisolecitina del intestino humano, tras una comida grasa, es muy elevado y habitualmente no se produce ningún trastorno (43).

III) Alteraciones vasculares y mecanismos inmunológicos:

La intervención de mecanismos vasculares en la patogenia de la PA parece indudable, aunque se discuta el grado de su participación en la producción de las lesiones. Mediante la inyección de pequeñas bolas inertes, en la circulación arterial del páncreas, se ha conseguido provocar PA. En cambio, cuando estas bolitas se introducen en el conducto pancreático, originan elevación de la amilasemia, pero no dan lugar a pancreatitis (270,271).

Por otra parte, los aspectos inmunológicos de la PA son más confusos. Se han preparado anticuerpos con especificidad de órgano y especie, contra el páncreas de diversos animales. Pueden aparecer anticuerpos contra el páncreas tras la inyección intrapancreática de exotoxina estafilocócica. Así mismo, se han detectado anticuerpos antipáncreas de la sangre de pacientes

con pancreopatías, particularmente en la pancreatitis crónica recurrente. En cambio, es raro encontrar los en sujetos sin enfermedad pancreática. Como ocurre en otras enfermedades autoinmunes, no está claro el significado de los anticuerpos anti-páncreas. No hay pruebas de que sean citotóxicos, o que los linfocitos de estos pacientes sean capaces de provocar alguna alteración. Por el momento es razonable suponer que estos anticuerpos son consecuencia de la enfermedad pancreática y no su causa (43).

Sin embargo, la asociación de mecanismos vasculares y autoinmunes permite explicar algunos casos de PA. Concretamente en los sujetos con angéitis necrotizante por hipersensibilidad a medicamentos (cuya lista va en aumento, como veremos más adelante) (62).

La obstrucción de la circulación linfática parece ser muy importante en la transformación de una pancreatitis edematosa en una forma hemorrágica. Así, en la PA experimental, puede observarse que en los linfáticos que drenan el intersticio pancreático aparece inicialmente un aumento del flujo, capaz de reducir la congestión tisular. Más adelante los linfáticos se obstruyen por hematies, lo cual incrementa el grado de inflamación intersticial. Este fenómeno puede observarse experimentalmente cuando se ligan los linfáticos del perro (357).

Por último, como consecuencia de una pancreatitis

aguda severa, queda gravemente comprometida la perfusión arterial de algunas zonas del páncreas (8 , 149). Esta isquemia tisular local impide la llegada de "inhibidores séricos de las proteinasas" a la zona pancreática lesionada, lo que unido a la pérdida de actividad de los inhibidores enzimáticos del propio tejido pancreático, facilita la extensión de la lesión (180).

Resumen de la patogenia de la pancreatitis aguda: en las páginas precedentes hemos analizado las teorías propuestas para explicar la producción de esta enfermedad. Como suele ocurrir, ninguna de ellas es válida para todos los casos de pancreatitis. Sin embargo, cualquiera de ellas puede explicar algunos casos aislados. Probablemente, tanto el reflujo biliar y duodenal como la obstrucción del conducto con hipersecreción, jueguen un papel de importancia diversa en la patogenia de cada pancreatitis. Por otra parte, estos factores sólo intervienen como mecanismo desencadenante de la activación intrapancreática de los enzimas digestivos. En cambio, son estos últimos los directamente responsables de la lesión y de las principales alteraciones fisiopatológicas.

En cuanto a cual de estos es el más nocivo, es difícil precisarlo. Únicamente podemos excluir, por el momento, la intervención de la carboxipeptidasa y amilasa, pues no provocan alteraciones cuando refluyen hacia el páncreas. Se considera a la tripsina sóloamente como primer eslabón de la cadena de

activación, pero actualmente se centra el interés sobre la fosfolipasa A y elastasa. La primera es posiblemente el principal responsable de la necrosis pancreática, mientras que la elastasa digiere la pared vascular y ocasiona la hemorragia.

Con respecto a otros mecanismos, como los inmunológicos, su intervención es mínima. Las alteraciones vasculares generalmente son secundarias y contribuyen a intensificar la lesión provocada por los enzimas. Sin embargo, la falta de aporte sanguíneo de sustancias inhibitoras de los enzimas pancreáticos, podría explicar algunos casos de pancreatitis aguda idiopática.

TABLA III

CAUSAS PREDISPONENTES Y DESENCADENANTES DE LA PANCREATITIS AGUDA

- . Enfermedades de las vías biliares: litiasis, colecistopatías, colangitis, tumores y quiste
- . Obstrucción de los conductos pancreáticos: cálculos, carcinoma, pancreatografía retrógrada.
- . Gastroduodenopatías: ulcus péptico, duodenitis, pólipos y divertículos.
- . Vasculopatías: arteriosclerosis, vasculitis, aneurisma aórtico, insuficiencia cardíaca congestiva, celiacografía.
- . Infecciones: víricas (hepatitis, parotiditis), bacterianas (tifoidea, escarlatina, sepsis, tuberculosis y sífilis), parasitarias (áscaris).
- . Alteraciones metabólicas: diabetes, coma diabético, coma hiperosmolar, hiperlipemia, uremia.
- . Alteraciones endocrinas: hiperparatiroidismo, embarazo y Cushing.
- . Factores nutricionales: desnutrición, deficiencia proteica, kwashiorkor.
- . Drogas: corticoides, diuréticos, sulfamidas, anticonceptivos, anticoagulantes, citostáticos, inmunosupresores, indometacina, anfetamina.
- . Tóxicos: veneno de escorpión, alcohol metílico, anticolinesterásicos.
- . Alergia: colagenosis, angéltis por hipersensibilidad, endotoxinas bacterianas.

- . Traumatismos abdominales..
- . Postoperatorio de intervenciones sobre el páncreas y
órganos vecinos.
- . Pancreatitis hereditaria o familiar.
- . Pancreatitis idiopática o primaria..

TABLA IV

VARIACIONES GEOGRAFICAS DE LOS PRINCIPALES FACTORES ETIOLOGICOS

AUTOR,FECHAY LUGARNºCASOS LITIASIS ALCOHOL OTRAS IDIOPATICA

Schmidt (1973)

Göttingen (Alemania) 110 63 % 11 % 11 % 16 %

Trapnell (1972)

Barnemouth (Inglaterra) 590 54 % 4 % 8 % 34 %

Sarles (1965)

Marseille (Francia) 94 50 % 0 % 0 % 50 %

Tasman (1971)

Auckland (N.Zelanda) 62 44 % 13 % 27 % 16 %

R.Aguilar (1978)

Madrid (España) 73 44 % 34 % 4 % 18 %

Marks (1968)

Capetown (S.Africa) 263 17 % 59 % 15 % 9 %

Gliedman (1970)

New York (E. Unidos) 2066 15 % 75 % -----10 %-----

PRINCIPALES FACTORES ETIOLOGICOS ASOCIADOS A LA PA. SU
MECANISMO DE ACCION.

Hasta ahora nos hemos ocupado de los mecanismos patogénicos de la pancreatitis aguda. A continuación vamos a comentar como los diversos agentes etiológicos ponen en marcha estos mecanismos.

1) ENFERMEDADES DE LAS VIAS BILIARES:

Aunque las afecciones biliares son el factor etiológico predominante en la mayoría de las series de PA publicados, en diversos países (tabla IV), su mecanismo de acción continúa sin esclarecer. Indudablemente PA y litiasis biliar se asocian con una frecuencia muy superior a la debida al azar, así White (378) encuentra un 4.8% de PA entre 17.717 pacientes operados por litiasis biliar. En este sentido es demostrativa la elevada incidencia de PA entre las mujeres maduras, ya que este sector de población presenta el mayor número de colelitiasis (43).

No obstante, a pesar de la frecuente asociación pancreatitis- colelitiasis, White (378) sólo encuentra un 4.4 % de cálculos biliares impactados en el conducto final común entre 2.653 enfermos con PA de origen biliar. En cambio, el 30.6 de estos enfermos tenía el cálculo en algún otro punto de la vía biliar, entre la vesícula y la ampolla. Esto hizo pensar que quizá fuera el edema de la ampolla de Vater, produ-

cido por la migración del cálculo desde la vesícula al intestino, el directamente responsable de la pancreatitis. De esta manera podría explicarse la falta de hallazgos radiológicos en las exploraciones biliares practicadas tras el ataque de PA, lo que ocurre en un porcentaje importante de enfermos que suelen etiquetarse como idiopáticos.

En este sentido son muy interesante algunos estudios de los últimos años (1). Así Kelly (201), realizó un cribado de la deposición en busca de cálculos biliares en 45 casos de PA secundaria a colelitiasis, encontrándolos en las heces del 84%, mientras que sólo aparecieron en el 11% de los colelitíasicos que no habían sufrido PA. También pudo observar que los enfermos con PA colelitíásica experimentaron un importante alivio de sus síntomas, con disminución de la amilasemia y colemia, previamente a la salida rectal del cálculo.

Así mismo, la colangiografía operatoria reveló la existencia de reflujo del contraste hacia el interior del conducto pancreático en el 67% de los sujetos con PA colelitiasica, pero sólo en el 17% de los controles (colelitiasis sin PA). En el 79% de los colangiogramas, de los sujetos que expulsaron cálculos biliares por el recto, se observó un canal terminal común, pancreático y biliar. Lo cual permite explicar el episodio de PA de estos enfermos a través de la teoría del reflujo biliar, que sería más frecuente de lo que se supuso (ver al comienzo del capítulo), pues este estudio sugiere que la pato-

genia de la PA colelitiásica está ligada a la migración del cálculo a través de la vía biliar con impactación temporal en la ampolla de Vater (1 ,201).

No debemos olvidar tampoco que la PA puede ser producida por otras afecciones biliares, como colecistitis, colangitis o estenosis inflamatoria de la papila. Lo cual obliga a pensar que, además de la obstrucción calculosa, debe ser importante la composición de la bilis. En efecto, los sujetos con afecciones biliares presentan alteraciones tanto cualitativas como cuantitativas de la composición de la bilis; por ejemplo, los enfermos con cálculos tienen un metabolismo anormal de los ácidos biliares (219).

En la actualidad se considera que la bilis tiene dos componentes muy tóxicos para el páncreas: lisolecitina y ácidos biliares no conjugados. Los ácidos biliares libres proceden de la desconjugación bacteriana de las sales biliares; la lisolecitina se forma por acción de la fosfolipasa A sobre la lecitina biliar. Los ácidos biliares tienen un efecto deletéreo sobre las células pancreáticas, posiblemente por acción detergente, pero al mismo tiempo activan la lipasa y fosfolipasa A del jugo pancreático. Esta última transforma la lecitina biliar en lisolecitina que, como ya mencionamos al hablar de los enzimas lipolíticos, tiene una acción citolítica por disolver la membrana celular. Ambas sustancias, lisolecitina y ácidos biliares libres, juegan un papel importante en la patogenia de

la PA y de hecho se encuentran a elevada concentración en la bilis de los pacientes que presentan colecistitis y pancreatitis asociadas (18, 43 ,219 ,).

A propósito de esto, es preciso destacar la importancia de la infección en la patogenia de la pancreatitis de origen biliar. En la bilis infectada es posible encontrar bacterias capaces de desconjugar las sales biliares liberando ácidos biliares, tales como Bacterioides, Streptococcus fecalis y Clostridium (150). No obstante, el germen encontrado más frecuente es el Escherichia Coli (323), que no puede desconjugar la bilis, pero se es capaz de destruir los conductos pancreáticos cuando refluye bilis infectada por él. Esta propiedad tiene tanta o más importancia que las antes mencionadas y se debe al poder mucolítico de la Beta-Glucuronidasa contenida en el E. Coli, la cual puede desconjugar la bilirrubina de la bilis dejando bilirrubina libre, que resulta tóxica cuando refluye hacia el páncreas (334).

Otro mecanismo de interés es la propagación, por vía linfática hacia el páncreas, del material tóxico o infectado. Se ha demostrado que la inyección de tinta china en los linfáticos de la vesícula biliar, para provocar colecistitis experimental, tiñe los espacios subacinares del tejido pancreático (375). Lo cual indica la existencia de vías linfáticas anastomóticas entre vesícula y páncreas. Así, la inyección de toxina estafilocócica en los linfáticos vesiculares del perro,

puede provocar PA experimental en un porcentaje elevado de animales, efecto que se ve potenciado al ligar el conducto torácico (18 , 43 , 219).

En cambio, en la litiasis biliar que acompaña a las hemoglobinopatías, y en la que frecuentemente presentan los indios americanos, no se ha observado mayor incidencia de PA que en el resto de la población.

En resumen, podemos decir que en la patogenia de la PA de origen biliar juegan un papel importante diversos factores, tales como: migración del cálculo con impactación temporal en la papila, existencia de un canal terminal común, reflujo biliar, alteraciones en la composición química de la bilis, infección y anastómosis linfáticas entre vesícula biliar y páncreas.

2) ALCOHOL Y PANCREAS:

La intervención del alcohol en la etiopatogenia de la pancreatitis es indudable, y así como en la mujer predominan las afecciones biliares, en el hombre la causa más importante de pancreatitis es el alcoholismo crónico.

En general el alcohol tiene mayor importancia en la producción de pancreatitis crónica, con frecuencia calcificante, pero también juega un papel importante en la etiopatogenia de la pancreatitis aguda (317). De todos modos es raro que el alcoholismo crónico sufra únicamente un episodio aislado de

pancreatitis aguda, salvo si abandona la bebida tras el primer ataque (43).

Puede afirmarse que la incidencia de alcoholismo crónico entre los pacientes de PA varía según las áreas geográficas estrato social y tipo de clientela de cada hospital (ver tabla IV). Así, en USA y Sudáfrica son muy frecuentes las formas graves de PA alcohólica, mientras que entre los alcohólicos del sur de Francia esta afección es rara y por el contrario es común la pancreatitis calcificante crónica (309).

Se piensa que estas diferencias pueden atribuirse tanto al tipo de bebida (vino o licor) como a la forma de beber, pues no es igual el efecto de la ingestión constante de cantidades moderadas de alcohol que el de los excesos periódicos. En cualquier caso se precisa un consumo regular de alcohol, mantenido por encima de ciertas dosis y duración, es decir que exista alcoholismo crónico. Así, para Sarles (311), no existe prueba alguna de que el etilismo agudo esporádico pueda ocasionar pancreatitis.

Si bien no existe duda sobre la relación etiológica de alcohol y pancreatitis, el problema de la patogenia aún no ha sido completamente dilucidado. Parece ser que la acción patógena del alcohol sobre el páncreas puede realizarse de dos maneras: por un efecto tóxico directo sobre la célula pancreática y por alterar indirectamente la secreción pancreática exo-

crina.

Con respecto al primer mecanismo, se ha señalado que el alcohol puede resultar tóxico para las células acinar y ductal (43) y ocasionar cambios morfológicos y funcionales en ellas (79, 112, 181). Es posible que ocasione una disminución de la resistencia del tejido pancreático a las agresiones, por alterar el metabolismo y la actividad enzimática de la célula pancreática acinar, así como la estructura y función de los conductos (317). En este sentido, es interesante la observación de que la administración prolongada de etanol a la rata, disminuye la incorporación de P^{32} a los fosfolípidos pancreáticos (250) y, al mismo tiempo, acelera el tránsito de proteínas desde el retículo endoplásmico a la luz del acini (311).

Banks (18) considera que el alcohol produce PA mediante estimulación de la secreción pancreática, al mismo tiempo que que origina obstrucción al flujo del jugo a través del conducto. La mayoría de los autores están de acuerdo con esta teoría, aunque discrepen sobre el mecanismo de la obstrucción.

Así, se hace hincapié en el efecto irritante del alcohol sobre la mucosa duodenal, lo que daría lugar a un aumento del tono del esfínter de Oddi con el consiguiente incremento de la presión intraductal (53). Por el mismo mecanismo se favorecería el reflujo de la bilis hacia el conducto pancreático. Esta hipótesis está apoyada por la observación de que la esfinterectomía reduce la incidencia de PA en los alcohólicos, aun-

que estos continúen bebiendo (194). Igualmente, la instilación intraduodenal de alcohol al 10% provoca en el perro un incremento del tono del esfínter de Oddi (314).

Por otra parte, se piensa también que la bilis de los alcohólicos tiene una mayor toxicidad sobre el páncreas que la bilis de los sujetos normales, pues al menos esto ocurre en las ratas alcohólicas cuando se inyecta su propia bilis en el conducto pancreático, lo que se atribuye a un mayor contenido en ácidos biliares libres (317). También se ha sugerido que el alcohol favorece el reflujo del contenido duodenal al interior del conducto pancreático, quizá por aumentar la presión intraduodenal durante los vómitos, pero esta afirmación no está bien documentada (43).

Pero, aparte de que se produzca o no obstrucción del conducto pancreático, lo cierto es que alcohol estimula la secreción pancreática exocrina. De modo que, tanto en el hombre como en el perro, la administración de una sola dosis de 150 ml de etanol al 40% provoca un estímulo débil de la secreción pancreática. Pero como ha señalado Sarles, en el alcohólico crónico, el alcohol produce un incremento mucho más importante de la secreción acinar de proteínas, que en el perro llega a ser seis veces superior a lo normal (311).

Este incremento de la secreción pancreática es debido a un estímulo mediado por las hormonas gastrointestinales (18). Así, el alcohol estimula la secreción de las células parietales

del estómago, la llegada de este ácido al duodeno favorece la liberación de secretina que a su vez estimula la secreción pancreática. Igualmente el alcohol estimula la liberación de gastrina que, además de facilitar la secreción ácida gástrica, incrementa la concentración de enzimas en el jugo pancreático (195). También se ha observado en el alcohólico crónico, mediante radioinmunoensayo, un aumento en los niveles de colecistokinina que puede estimular la secreción del páncreas exocrino (174).

El resultado de los estímulos humorales es la secreción de un jugo pancreático hiperconcentrado. Esto se debe a que el incremento de la secreción acinar de proteínas no se acompaña de un aumento paralelo de la secreción ductal de agua y electrolitos. Por ello, la excesiva concentración de proteínas en el jugo favorece su precipitación y da lugar a tapones protéicos, que obstruyen los conductos pancreáticos primero y finalmente los acinis. Por igual mecanismo se llega a producir la pancreatitis crónica calcificante en la cual una proteína denominada Lactoferrina induce la calcificación de los tapones de proteína que ocluyen los conductos del páncreas.

Pero, a pesar de todo lo anteriormente mencionado, continuamos ignorando el motivo de que en unos alcohólicos se produzca pancreatitis crónica, con o sin calcificaciones, y en otros pacientes aparezcan sólo formas agudas, aunque con frecuencia sean recurrentes. Sarles cree que el determinante

de las formas agudas es la hipersecreción pancreática brusca en sujetos con obstrucción del conducto por tapones protéicos u otro obstáculo (311).

De todas formas no se comprende bien por que generalmente los síntomas aparecen 24 o 48 horas después de que el paciente ha dejado de beber, y por que raramente el ataque agudo se presenta durante los excesos alcohólicos. Por otra parte, los experimentos animales no son superponibles al ser humano pues emplean ratas alcohólicas desde la infancia que, además de alcohol, ingieren una dieta normal, lo cual es raro en el alcohólico humano frecuentemente desnutrido. Además, al extrapolar al hombre, las dosis de alcohol administradas son del orden de 700 a 2.800 g/día, lo que supone la ingestión de 1.4 a 5.6 litros diarios de licor o bien de 3.5 a 14 litros diarios de vino, cantidades muy superiores a las que ingiere el alcohólico habitual (43).

3) PROCESOS GASTRICOS Y DUODENALES:

El ulcus péptico gástrico o duodenal, con penetración pancreática, es capaz de producir una clínica de pancreatitis. Pero la pancreatitis aguda, clínicamente manifiesta, es realmente excepcional en las úlceras pépticas penetradas. Lo más frecuente es que exista una lesión histológica de pancreatitis, localizada en la vecindad de estas úlceras. Si la úlcera penetra a profundidad suficiente como para obstruir el conducto pancreático común, los enzimas séricos (amilasa y lipasa) pueden elevar-

se hasta los niveles habituales de la pancreatitis aguda (43).

Además del ulcus péptico, hay otras afecciones duodenales que pueden acompañarse de pancreatitis aguda, tales como: divertículos y pólipos periampulares, páncreas anular, estenosis duodenales tumorales o inflamatorias, compresión duodenal por la arteria mesentérica y obstrucción del asa aferente en los gastrectomizados. En todos estos casos se piensa que el principal mecanismo patogénico es el reflujo duodenal (317).

Ya mencionamos al comienzo del capítulo, al hablar de esta teoría, la PA experimental originada en el perro mediante la creación de un asa duodenal cerrada (233). La supresión previa de la flora bacteriana dentro del asa duodenal, reduce la incidencia de pancreatitis hemorrágica, pero no la evita por completo si persiste el compromiso vascular de la porción duodenal aislada. Esto indica que la presencia de bacterias es importante, pero no esencial, en la PA de los procesos que cursan con estasis duodenal (18).

4) ENFERMEDADES METABOLICAS:

a- Hiperparatiroidismo, calcio y cálculos pancreáticos:

Los enfermos con adenoma o carcinoma de paratiroides pueden desarrollar una pancreatitis. Aproximadamente un 7-19%

de los pacientes con hiperparatiroidismo primario presentan evidencias clínicas de pancreatitis (43); algo similar ocurre en otras enfermedades que cursan con hipercalcemia, como mieloma múltiple, sarcoidosis e ingestión excesiva de vitamina D (43) y carcinomas no paratiroides, que pueden producir hipercalcemia al dar metástasis óseas o mediante liberación de péptidos con actividad similar a la PTH (145).

En todas estas enfermedades puede aparecer pancreatitis aguda crónica o recurrente, pero la forma aguda necrotizante a menudo termina fatalmente (317).

Se han propuesto diversos mecanismos patogénicos para explicar la PA del hiperparatiroidismo primario y de los procesos que cursan con hipercalcemia. Fundamentalmente se atribuye a la obstrucción del conducto pancreático por cálculos, activación de la tripsina del jugo pancreático por el calcio y producción de vasculitis en los vasos de la glándula (43).

Se sabe que el incremento de la concentración de calcio en el jugo puede facilitar la activación de la tripsina y la precipitación del mismo calcio en un medio tan alcalino como es el jugo pancreático (53). En este sentido debemos señalar que la concentración del calcio del jugo está aumentada en los pacientes de hiperparatiroidismo y en los animales con hipercalcemia experimental. En el perro, el incremento de la concentración de calcio del jugo se asocia con un aumento de los niveles de tripsina en el mismo. Por otra parte, el incremento

de la concentración de calcio en la secreción pancreática favorece la formación de cálculos intraductales, aunque estos cálculos no parecen imprescindibles para que el hiperparatiroideo presente PA. Así, sólo 25-45% de los enfermos con pancreatitis aguda e hiperparatiroidismo, presentan calcificación parenquimatosa del páncreas o cálculos en los conductos (18).

Es posible que el páncreas lesionado segregue calcio en concentración superior a la normal, esto explicaría que enfermos de pancreatitis crónica, no asociada a hipercalcemia o hiperparatiroidismo, muestren concentraciones elevadas de calcio en el jugo pancreático basal (242). En general, podemos afirmar que la formación de cálculos intraductales es más frecuente en las pancreatitis asociadas con hiperparatiroidismo y alcoholismo, en la pancreatitis hereditaria y en las pancreatitis de algunas regiones (India); pero son raros en la PA de las afecciones biliares. En algunas formas de pancreatitis calcificante las células descamadas del epitelio ductal sirven como nido para la formación de cálculos. En otros casos la formación de tapones protéticos sirve de base para la calcificación. La hipercalcemia incrementa la secreción de proteínas pancreáticas, y Sarles ha conseguido su precipitación en los conductos pancreáticos de perros a los que se administró calcio intravenoso. En este sentido debe resaltarse la semejanza entre las calcificaciones pancreáticas del hiperparatiroidismo y la pancreatitis calcificante crónica del alcohólico (311),

lo cual indica algún factor patogénico común.

La hipercalcemia actuaría provocando una hipersecreción pancreática, con proteínas muy concentradas, lo que unido a la elevada concentración de calcio en el jugo favorecería la formación de tapones protéicos y su posterior calcificación formando cálculos ductales. Se produciría por tanto, la PA de la hipercalcemia, a través del mecanismo de hipersecreción-obstrucción ya mencionado anteriormente.

b- Hiperlipidemia:

Existen bastantes datos sobre la asociación de hiperlipoproteínemia familiar y pancreatitis aguda (18, 43, 57). Esta última se presenta con mayor frecuencia en los tipos I, IV y V de la clasificación de Frederickson que cursan con hiperlipemia, pero su patogenia continúa sin esclarecer.

Se supone que puede ocurrir embolización de los vasos pancreáticos por conglomerados lipídicos del suero, así como infiltración grasa aguda de las células acinares. También se ha sugerido que la concentración elevada de lipasa pancreática puede liberar grandes cantidades de ácidos grasos de los triglicéridos séricos. Esto puede ser causa de formación de microtrombos grasos localizados, capaces de lesionar la membrana capilar y producir pancreatitis (317).

La pancreatitis aguda causada por hiperlipemia es

generalmente de gravedad media o moderada, con frecuencia cursa en forma de episodios recurrentes de dolor abdominal. A veces, después de múltiples ataques, llega a producirse una insuficiencia pancreática exocrina. No obstante, debe señalarse que los sujetos con hiperlipemia presentan ocasionalmente dolores abdominales recurrentes que no se deben a pancreatitis. Así mismo, otros sujetos que padecen pancreatitis hiperlipidémica recurrente no muestran hiperlipemia durante los intervalos asintomáticos (18).

Por otra parte, se puede encontrar una hiperlipidemia transitoria después de una pancreatitis aguda (como se verá en el capítulo siguiente), que quizá se deba a lipolisis del tejido adiposo que ha sufrido esteatonecrosis enzimática (159).

c- Diabetes:

Puede observarse ocasionalmente asociación entre coma diabético y pancreatitis aguda. Así mismo, se ha encontrado en estudios necrópsicos, que un 20% de los casos de coma hiperosmolar presentaban signos de PA. Este fenómeno se ha intentado explicar por alteraciones de la circulación pancreática, secundarias a deshidratación y shock. También hay que tener en cuenta que los diabéticos tienen una mayor viscosidad del jugo pancreático (317). Pero a pesar de esto, la diabetes es con más frecuencia consecuencia de la enfermedad pancreática que causa

de la misma.

d- Uremia:

En los estudios anatomopatológicos realizados en la uremia crónica se ha observado ocasionalmente afectación pancreática, pero generalmente es de tipo crónico y subclínico aún cuando raramente puede ocurrir algún caso agudo. Estos últimos pueden explicarse por los importantes trastornos metabólicos que se producen en la uremia, concretamente el hiperparatiroidismo secundario e hiperlipemia (3, 61).

e- Factores nutricionales:

Los desequilibrios nutritivos, además del alcoholismo crónico, pueden afectar al páncreas. Especialmente la deficiencia de proteínas de la dieta con malnutrición puede dar origen a la formación de cálculos, atrofia y fibrosis del páncreas (227, 312). Estos factores tienen más importancia en la patogenia de la pancreatitis crónica, ya que los estudios efectuados no han demostrado diferencias significativas entre los sujetos con pancreatitis aguda y los controles, en lo relativo a ingestión de alimentos. No obstante, es conocido que una dieta rica en grasa favorece la aparición de pancreatitis aguda en el perro (171).

f- Embarazo:

Se han descrito más de un centenar de casos de pancreatitis aguda en relación con el embarazo, generalmente durante el tercer trimestre de la gestación y puerperio (18) . Incluso parece que su incidencia va en aumento en la actualidad. No existe una explicación satisfactoria sobre su patogenia, posiblemente se deba a diversos factores; tales como: mayor incidencia de litiasis biliar durante la gestación, tendencia a desarrollar hiperlipemia, estasis duodenal por efecto mecánico y un empleo más frecuente de los diuréticos tiazídicos durante el embarazo (317).

5) INFECCIONES:

En el curso de algunas infecciones puede producirse pancreatitis aguda aunque generalmente suele ser de intensidad moderada, frecuentemente subclínica, y desaparece al curar el proceso infeccioso. De los posibles agentes infectantes son los virus los más frecuentemente implicados y, de ellos el más característico es el de la parotiditis. Pero también se ha encontrado afectación pancreática en la mononucleosis infecciosa, hepatitis vírica e infecciones por Coxsackie B (317). En este sentido, tiene interés haber encontrado niveles altos de amilasa en un tercio de los pacientes con infecciones por Coxsackie B, durante un estudio epidemiológico (51). Así mismo se ha descrito la pancreatitis como complicación de la infección por Mycoplasma Pneumoniae.

A pesar de lo mencionado, no parece que los virus sean una causa frecuente de pancreatitis humana y los estudios serológicos en busca de títulos elevados de anticuerpos víricos en los sujetos con PA no son concluyentes. En una serie de 54 casos de pancreatitis de encontraron títulos elevados de anticuerpos contra el Coxsackie B₂ y B₄ con una frecuencia significativamente mayor que en los controles, pero no hubo diferencia significativa con respecto a los Adenovirus, rubeola, parotiditis, herpes, etc (51).

Por otra parte puede ocurrir afectación del páncreas en el curso de la septicemia, especialmente en casos de salmonelosis e infecciones estreptocócicas. Las infecciones bacterianas de la vía biliar pueden transmitirse al páncreas a través de los linfáticos. Pero la infección primaria, específica y localizada del páncreas es muy rara, generalmente constituye un hallazgo de autopsia.

Mención aparte merece la obstrucción del conducto pancreático por Ascaris Lumbricoides, que pueden ser causa de pancreatitis aguda y hay que tener en cuenta en los niños (317). En estos últimos los áscaris, junto con la parotiditis y la administración de esteroides, son responsables de la mayor parte de los casos de pancreatitis aguda.

6) DROGAS Y TOXICOS:

Cada vez es mayor el número de medicamentos a los que se acusa de producir pancreatitis. El inconveniente es que la relación entre el fármaco y la lesión pancreática es muy difícil de probar, siendo con frecuencia una simple coincidencia. Mencionaremos pues sólo aquellos productos cuya acción patógena sobre el páncreas parece más fundada: glucocorticoides, estrógenos y el grupo sulfonamida-tiazidas (18).

La intervención de los glucocorticoides en la producción de PA está suficientemente documentada por experimentos animales, autopsias de pacientes tratados con esteroides y series clínicas de pancreatitis inducidas por estas hormonas, como la de Riemenschneider (289).

En las ratas tratadas con cortisona se ha encontrado elevada frecuencia de lesiones pancreáticas acinares y necrosis grasa peripancreática, coincidiendo con hiperamilasemia, hiperlipidemia y glucosuria. Lesiones semejantes se encontraron en el 25% de las autopsias de sujetos que antes de morir habían sido tratados con esteroides o ACTH (317).

Tanto en el hombre como en los animales, se produce un incremento de la viscosidad del jugo pancreático durante el tratamiento glucocorticoide y pueden encontrarse los conductos pancreáticos llenos de tapones de proteína, exactamente igual que en la pancreatitis crónica calcificante de los alcohólicos,

con atrofia de los acinis y dilatación de los conductos (311). Otros factores que pueden intervenir en la pancreatitis esteroi- des son la hiperlipemia, alteraciones de líquidos y electrolitos y coagulación intravascular (317).

La administración de estrógenos en tratamientos anti- conceptivos y en sujetos prostatectomizados o mujeres postmeno- páusicas puede provocar pancreatitis aguda. El mecanismo pato- génico parece basarse en la exacerbación de una hiperlipemia preexistente (108).

Sulfamidas y Tiazidas:

Se ha observado una mayor incidencia de pancreatitis aguda en sujetos tratados durante mucho tiempo con diuréticos como clorotiazida, clortalidona y furosemida (104), así como la aparición de cambios inflamatorios y necróticos en el pán- creas de ratas que recibieron tiazidas durante varios meses.

También se han comunicado casos de PA provocados por la administración de salazosulfapiridina, empleada en el trata- miento de la enteritis regional (184). En general, parece claro que algunos derivados sulfonamídicos y tiazídicos son potencial- mente pancreatotóxicos.

Otros productos como citostáticos e inmunosupresores, antiinflamatorios, anticoagulantes, etc, pueden originar PA en alguna ocasión, pero son causas raras de esta enfermedad (317),


Es probable que su acción patógena se realice a través de una angéitis necrotizante con compromiso de la circulación pancreática (62).

7) PANCREATITIS AGUDA IDIOPATICA:

En todas las series publicadas existe un importante porcentaje de pacientes, entre 10 y 50% de los casos, en los cuales no se encuentra una causa aparente de enfermedad tras realizar las exploraciones complementarias habituales.

El número de estos casos varía naturalmente según los métodos de exploración empleados, pero siempre persiste con mayor o menor importancia. Se han barajado numerosas hipótesis para explicarlo sin encontrar ninguna satisfactoria, de todas formas la tendencia actual es considerar estos casos como debidos a trastornos circulatorios, infecciones víricas y reacciones de hipersensibilidad no detectables con los métodos disponibles. Tampoco debe olvidarse lo mencionado con respecto a la migración de los cálculos biliares, cuyo paso al intestino puede explicar algunos casos idiopáticos de pancreatitis.

White (379) cree que por algún motivo desconocido; quizá metabólico, puede disminuir la concentración de los inhibidores pancreáticos de los enzimas, facilitando su activación espontánea dentro de la glándula.



ANATOMIA PATOLOGICA DE LA PANCREATITIS AGUDA

Las alteraciones anatomopatológicas encontradas en la pancreatitis aguda son independientes del agente etiológico, traducen sólo la intensidad de la enfermedad. A continuación expondremos esquemáticamente las principales alteraciones morfológicas que pueden observarse en esta enfermedad según Brandborg (43), el cual separa dos grandes grupos: pancreatitis aguda hemorrágica y no hemorrágica.

En la PA no hemorrágica incluye las formas edematosa, necrótica y supurada, así como el infarto pancreático causado por arteriopatía primaria. Dentro de la PA hemorrágica pueden distinguirse formas similares a las anteriores pero la lesión se acompaña de una hemorragia intersticial de intensidad variable.

PA edematosa:

Es una forma benigna generalmente, en la que el páncreas alcanza un tamaño doble o triple de lo normal, con aspecto pálido, edematoso y endurecido. El estudio histológico muestra edema acinar e intralobulillar con infiltración moderada de leucocitos polimorfonucleares. Al microscopio óptico no se observan lesiones en las células acinares ni en las ductales. Los ganglios linfáticos adyacentes muestran hiperplasia reactiva.

PA necrótica:

Se produce también en esta forma un aumento del tamaño glandular con áreas de color pardo o negruzco que representan las zonas necróticas, pero su consistencia es blanda. Estas zonas necróticas sufren licuefacción al envejecer y pueden dar origen a quistes. Así mismo, es corriente encontrar amplias zonas de necrosis grasa.

En el estudio microscópico puede observarse una intensa destrucción de todos los elementos glandulares. Sin embargo, la infiltración leucocitaria en esta forma de pancreatitis se produce tardíamente. En los casos más severos se produce una total destrucción del órgano.

PA supurada:

Este tipo de pancreatitis puede ser el resultado de la progresión de la forma edematosa o bien presentarse como alteración inicial. El páncreas aparece primero hiperémico e inflamado, con los conductos dilatados por un exudado purulento. Finalmente se forman pequeños abscesos que pueden confluír y afectar a las zonas vecinas.

Microscópicamente se caracteriza por la gran colección de leucocitos polimorfonucleares en los ductos, la presencia de abscesos y la frecuente necrosis grasa de acinis, ductos e islotes. Con frecuencia los cultivos realizados

durante la intervención quirúrgica o la autopsia, a partir del pus de los abscesos, son estériles. En los casos más graves, tanto de la forma necrótica como de la supurada, la enfermedad puede progresar hasta la gangrena con destrucción y licuefacción total del páncreas.

Infarto pancreático:

Este tipo de lesión es mucho menos frecuente que las anteriores, cuando aparece es similar al infarto de otros órganos y habitualmente no se acompaña de pancreatitis. El infarto queda limitado al área irrigada por la arteria terminal ocluida y en el estudio histológico se observa necrosis por coagulación con la presencia de células fantasma.

PA hemorrágica:

Lo característico de esta forma es la existencia de una hemorragia intersticial de intensidad variable aunque raramente es masiva. En el aspecto microscópico la PA hemorrágica es similar a las formas descritas anteriormente, excepto que las áreas quísticas contienen eritrocitos o sangre hemolizada, pudiendo observarse extensas zonas necróticas.

Puede aparecer hemorragia intrapancreática, además de en la pancreatitis aguda, en traumatismos, ruptura de aneurismas, erosión neoplásica de la arteria pancreática, tromboflebitis de la porta o de alguna vena del páncreas, e

incluso se ha observado en la insuficiencia cardiaca congestiva.

La propagación de la hemorragia pancreática a través de la cavidad abdominal o del retroperitoneo da lugar a la aparición de una mancha equimótica, como signo clínico característico, en los flancos o alrededor del ombligo.

Esteatonecrosis:

La necrosis de la grasa es una lesión muy frecuente, de color blanco amarillento y aspecto opaco, deslustrado, que si está teñida por bilirrubina o biliverdina puede aparecer en color amarillo o verde oscuro.

Las zonas de esteatonecrosis asientan en el tejido adiposo adyacente, pero pueden aparecer lesiones de este tipo en áreas distantes: tejido subcutáneo, médula ósea, pericardio y sistema nervioso central. Estas placas de esteatonecrosis, al ser teñidas por hematoxilina eosina, aparecen repletas de material granuloso eosinófilo. Cuando el calcio precipita sobre esta sustancia se produce una intensa basofilia.

Si la lesión progresa, aparece una reacción inflamatoria con macrófagos que rodean la zona afectada. Posteriormente el área necrótica se licúa y queda encapsulada por tejido conectivo, por lo que pueden formarse quistes. Algunas de estas zonas contienen células gigantes de cuerpo extraño.

Necrosis acinar:

La necrosis de las células acinares puede producirse por coagulación o citolisis. La diferencia estriba en que, si es por coagulación, persisten los restos fantasmas de las células, mientras que en el caso de la citolisis no queda ningún elemento celular reconocible. Cuando la pancreatitis aguda es muy extensa y de gran severidad, las células de los islotes pancreáticos sufren alteraciones similares a las de los acinis.

Alteraciones inespecíficas:

En la pancreatitis aguda se ha observado metaplasia escamosa del epitelio ductal, si bien este hallazgo es inespecífico pues también se encuentra en autopsias de sujetos que no sufrieron PA.

Los vasos pancreáticos frecuentemente muestran signos de vasculitis, trombosis o tromboflebitis, e incluso puede haber importante necrosis de la pared vascular. Pero a pesar de haberse encontrado arteritis, aterosclerosis y púrpura trombocitopénica asociadas con pancreatitis aguda, su significado es incierto, pues también se han observado en pacientes de la misma edad que nunca tuvieron pancreatitis.

CAPITULO VI.

"Clínica de la p. aguda".

Clásicamente se describe la PA como un proceso de aparición brusca tras una comida copiosa o un exceso alcohólico, que se caracteriza por un dolor epigástrico intenso generalmente irradiado hacia el hipocondrio izquierdo y espalda. En la mayoría de los casos este dolor se acompaña de náuseas y vómitos persistentes, fiebre, hipotensión, ictericia, etc, seguidos en los casos más graves de shock, hemorragias, abscesos y otras temibles complicaciones (5, 43 , 138,375).

Trataremos en el presente capítulo de estudiar con algún detalle los síntomas y signos más frecuentes en esta enfermedad, a la luz de los conocimientos fisiopatológicos más recientes.

Comienzo de los síntomas: efectivamente la PA puede ser desencadenada por un exceso en la comida o bebida. Ammann encuentra, en las numerosas series por él revisadas, que un 45 y 20% de los pacientes relacionaron su enfermedad con la comida o la bebida respectivamente. En los casos de etiología alcohólica los síntomas comenzaron a las 12 o 48 horas después de terminar de beber, es decir en la tarde que sigue a la noche del exceso (5).

Dolor abdominal: precedido o no de un exceso gastronómico o alcohólico, el ataque de PA suele iniciarse por dolor abdominal, habitualmente seguido de náuseas y vómitos (251).

El dolor está presente en el 95% de los casos y es

un síntoma cardinal de la enfermedad. Su intensidad puede variar entre una molestia ligera y uno de los cuadros dolorosos más intensos de la Patología; sin embargo, lo habitual es que sea un dolor severo y mal tolerado por el enfermo, quien se encuentra inquieto y cambia frecuentemente de postura buscando alivio. Su comienzo suele ser brusco, con incremento progresivo de intensidad hasta alcanzar su máximo a las pocas horas, a partir de ese momento ya varía muy poco pudiendo persistir durante 12 a 48 horas, a veces con una notable resistencia a los analgésicos (4 , 43 , 251).

En cuanto a su localización, es característico que el dolor asiente en el epigastrio y que se transmita directamente hacia la espalda, con carácter transfixiante, debido a la situación retroperitoneal del páncreas. Lo que puede variar es la irradiación del dolor, de modo que algunas veces permanece fijo, otras se irradia a ambos hipocondrios (dolor en barra) o a uno solo; con menor frecuencia lo hace a la región precordial, umbilical o a todo el abdomen, y en ocasiones el enfermo no puede precisar la localización.

En enfermos con litiasis biliar el dolor se localiza frecuentemente en el cuadrante superior derecho del abdomen. Mientras que el dolor en el hipocondrio izquierdo, considerado como característico de la enfermedad, sólo se encuentra en un 5 a 20% de los enfermos de Bockus (37). Un tercio de los casos sólo tiene dolor abdominal difuso y también se encuentra un

pequeño porcentaje de enfermos en los que el dolor queda localizado en la parte baja del abdomen, hipogastrio y ambas fosas iliacas; la característica irradiación del dolor a la espalda sólo aparece en 40 a 50% de los casos (5).

La intensidad y localización del dolor guardan relación con la localización del proceso inflamatorio y con su severidad, como demostró Bliss con su ya clásico experimento (35). Este autor estudió la localización del dolor referido, mediante estimulación eléctrica, con electrodos implantados en diversos puntos del páncreas durante la cirugía biliar.

Cuando el estímulo eléctrico es leve, se produce dolor a la derecha del abdomen si el electrodo está implantado en la cabeza del páncreas, en el centro del epigastrio cuando aquel asienta en el cuerpo pancreático, y en la izquierdo del abdomen se el electrodo se encuentra en la cola del páncreas. Pero cuando la estimulación es muy intensa aparece dolor en barra localizado en la porción superior del abdomen, independientemente del lugar en que se encuentre situado el electrodo pancreático.

En la PA el dolor es debido a la distensión de la cápsula pancreática por edema e inflamación de la glándula. También se debe a extravasación de sangre, acúmulo de exudados inflamatorios y detritus pancreáticos en el área retroperitoneal; así como a la peritonitis química originada por los fermentos pancreáticos, y a la obstrucción y distensión de los conductos

pancreáticos (43).

Naúseas y vómitos: constituyen el otro síntoma común de las pancreatitis, hasta el punto de que están presentes en el 82 a 89% de los casos de Ortiz Vazquez (253) y en más del 90% de los de otros autores (5).

Suelen iniciarse poco después de comenzar el dolor, lo que hace pensar que se deben al mismo proceso inflamatorio pancreático, aunque también pueden atribuirse a un exceso gastronómico o alcohólico previos, a una colecistitis o ulcus péptico concomitantes, etc. Más tarde las náuseas y vómitos persistentes traducen la existencia del ileo paralítico o la peritonitis (242).

No obstante, los vómitos constituyen en síntoma inespecífico que puede aparecer en cualquier paciente con dolor abdominal intenso. Se producen por una disminución de la motilidad gástrica, espasmo pilórico y relajación del esfínter esofágico (43).

En aproximadamente la mitad de los casos son vómitos copiosos (251), que pueden originar una pérdida hidrosalina importante, contribuyendo a la deshidratación y al shock.

Mucho más raro es la existencia de una hematemesis, que cuando se presenta puede atribuirse a ulcus péptico, gastritis erosiva, duodenitis u otra patología asociada, más que a la

inflamación pancreática. Trapnell la encuentra en menos del 2% de sus 590 casos (360).

Otro síntoma relativamente frecuente es el estreñimiento debido al íleo paralítico, que se acentúa con el empleo de espasmolíticos y opiáceos, siendo rara la existencia de diarrea.

SIGNOS FISICOS:

La exploración física al ingreso del enfermo es de gran interés, no sólo por los signos que revela sino por la ausencia de hallazgos sugestivos de otros procesos que cursan con abdomen agudo, con los que necesariamente debe hacerse el diagnóstico diferencial.

Esto hay que tenerlo presente, pues frecuentemente existe una discordancia entre la intensidad de los síntomas y la pobreza de los signos físicos. También es importante recordar que se produce un cambio en el patrón semiológico de la enfermedad según aumenta su duración (357).

Dolor a la palpación abdominal: así como el dolor espontáneo representa el principal síntoma subjetivo, el dolor a la palpación del abdomen es el principal dato objetivo de la PA. La palpación abdominal en la PA no es tan inexpressiva como suele decirse, o lo es solamente si se compara con otros abdomenes agudos que desde un principio cursan con vientre en tabla. La sensibilidad a la palpación en el epigastrio, el

dolor provocado al palpar cuidadosamente, raras veces falta incluso en los casos espontáneamente indoloros.

Por otra parte, es excepcional la defensa generalizada pero es frecuente una sensación de empastamiento epigástrico (5 y 37% respectivamente para Ortiz Vazquez) (251). No obstante, existen grandes variaciones en la intensidad y extensión del dolor a la presión, así como de la contractura de la pared abdominal. Por este motivo la PA puede ser confundida con otras muchas enfermedades abdominales.

En la práctica, podemos considerar con Trapnell, que la intensidad del dolor a la palpación guarda relación con el tiempo transcurrido desde que comenzó la enfermedad hasta que se explora al enfermo (357). Así, en el estado inicial, el dolor a la presión aún puede ser escaso y hallarse circunscrito a la región superior del abdomen, localizándose frecuentemente en el hipocondrio derecho por lo que se confunde con la colecistitis aguda. Más tarde, después de 6 a 12 horas de haberse iniciado el ataque, el dolor se extiende considerablemente y puede producirse contractura y defensa abdominal, que hace pensar al clínico en una perforación gástrica. Por último, cuando el ingreso en el hospital se retrasa 2 o 3 días, la distensión abdominal y los vómitos son los rasgos más llamativos. Es en ésta fase, en que existe una sensibilidad dolorosa a la presión pero sin defensa, cuando el cuadro clínico semeja una obstrucción intestinal.

Así pues, los signos físicos siguen un patrón secuencial, y el enfermo plantea distintos diagnósticos diferenciales según el momento de la enfermedad en que es examinado. Y no debe olvidarse que, en aproximadamente un 5% de los casos, el paciente no presenta dolor a la palpación en ninguna fase de la enfermedad (357).

Distensión abdominal: es un signo frecuente que puede aparecer en cualquier fase de la enfermedad, aunque como dijimos antes es más evidente después de transcurrido el primero o segundo día. Se acompaña de abolición o disminución de los ruidos intestinales y traduce la existencia de un íleo paralítico (5). Inicialmente puede estar dilatada sólomente un asa intestinal próxima al páncreas, pero cuando la pancreatitis es severa todo el intestino está afectado.

El motivo del íleo paralítico en la PA, como en otros procesos abdominales, no está del todo claro. Por supuesto, se trata de una respuesta del intestino a la inflamación del peritoneo y del espacio retroperitoneal, pero además del efecto directo de la inflamación pueden contribuir otros factores. Así, las alteraciones de la inervación intestinal a través de los mesos, los cambios circulatorios generales y vasculares locales, y disturbios electrolíticos como hiponatremia, hipopotasemia, hipocloremia e hipocalcemia, deben jugar un papel de diversa importancia en cada caso (43).

Fiebre: aproximadamente un 60% de los enfermos de PA tienen fiebre (87), aún cuando esta no suele superar los 39° (38). En la serie de Ortiz Vazquez, aproximadamente la mitad de los enfermos presentaban fiebre en el momento del ingreso, pero el 80% de estos pacientes no pasaron de 38° (253). En cuanto a su origen, la fiebre seguramente es debida a la destrucción tisular, pues en la mayoría de los pacientes de PA con fiebre no se consigue demostrar la presencia de infección. Sin embargo, la existencia de fiebre prolongada en estos enfermos es muy sugestiva de que se ha producido un absceso pancreático (43 ,357).

Alteraciones circulatorias: el shock puede ser un acontecimiento inicial en la PA, pero es difícil precisar su incidencia real al comienzo de la enfermedad ya que los datos son contradictorios. Para Ammann (5) el shock está presente en un 10 a 15% de los enfermos, precisamente en aquellos con formas graves de PA de tipo necrótico. Por el contrario, Brandborg (357) considera el shock como el cuarto síntoma más común de la PA, que estaría presente en el 44% de los pacientes. Entre los 188 enfermos de Ortiz Vazquez (253) 28% tenían hipotensión a su ingreso, pero sólo la mitad de estos casos presentaban cuadro clínico del shock, los restantes eran hipotensiones pasajeras.

El mecanismo del shock inicial de la PA es complejo. Interviene la hipovolemia producida por exudación de plasma

dentro del espacio retroperitoneal, el cual se comporta como una verdadera quemadura. Además, se reduce notablemente el volúmen circulante por acúmulo de líquido en las asas intestinales, dilatadas por el íleo paralítico. Por otra parte, tanto la hemorragia como el secuestro de proteínas, en los tejidos afectados e intestino, contribuyen a favorecer la pérdida de líquido. En conjunto, todos estos factores pueden reducir el líquido circulante en un 30% sin necesidad de que exista una hemorragia apreciable (43).

A esta hipovolemia hay que añadir la vasodilatación periférica y las alteraciones de la permeabilidad vascular ocasionadas por la liberación pancreática de péptidos vasoactivos. Concretamente, el sistema de las kininas (Kalikreina y Bradikina) tiene gran importancia en las alteraciones fisiopatológicas de la circulación, por ser altamente vasoactivo (159,302). Existe también un grupo de enzimas poco estudiado donde se han identificado algunos como el denominado "factor depresor del miocardio" y "factor del pulmón de shock". En conjunto son un grupo de péptidos de cadena corta liberados por el páncreas, fragmentos con elevado poder vasoactivo que conservan sus propiedades enzimáticas (359).

La actividad del sistema de las kininas y restantes péptidos vasoactivos puede estar aumentado tanto por su excesiva liberación pancreática, como por insuficiente inhibición periférica. Al aumentar la permeabilidad tisular, se incrementa

el líquido acumulado en páncreas, tejidos peripancreáticos y cavidad peritoneal, que en casos severos puede pasar de 6 litros (9). La otra acción importante es que provocan vasodilatación periférica, como ya mencionamos en el capítulo anterior (ver Etiopatogenia), empeorando la insuficiencia circulatoria.

En resumen: la hipovolemia y vasodilatación periférica pueden explicar satisfactoriamente la aparición de shock en las fases iniciales de la PA.

Alteraciones cutáneas: es muy frecuente que estos enfermos presenten una rubefacción facial característica. Sorprendentemente este signo rara vez es señalado en la literatura anglosajona, en cambio en las series de Ortiz Vazquez aparece en un 20 a 37% de los casos (253). Suele atribuirse a vasodilatación provocada por liberación pancreática de sustancias vasoactivas del sistema kalikreina. Así, la infusión de bradikina en el hombre da lugar a una ruborización cutánea característica, es debida al aumento del flujo sanguíneo en la piel , y se produce con dosis demasiado pequeñas para producir cambios en cualquier otro lugar (263). Es un signo bastante valorable, ya que no aparece en otros abdómenes agudos.

Puede observarse franca ictericia es aproximadamente un 25% de los casos de PA. En la mayoría de los pacientes traduce la existencia de una coledocolitiasis con comitante, pero también puede aparecer en PA de otras etiologías. En ellas hay

que atribuirle a compresión de la vía biliar por edema de la cabeza pancreática, y su evolución suele ser paralela al proceso inflamatorio (5 , 43 , 253). Sin embargo la hipótesis reciente de Acosta (1), sobre la migración de los cálculos biliares como causa de PA, puede explicar perfectamente la aparición de ictericia durante el episodio agudo y que posteriormente no se encuentre litiasis biliar en las exploraciones complementarias. (ver etiopatogenia). Por otra parte, Kelly ha observado que la incidencia de ictericia durante el episodio de PA, en un grupo de pacientes con litiasis biliar demostrada , fué del 33% (201).

La aparición de equimosis abdominal es bastante rara, en contra de lo que suele decirse, y tiene más valor como signo de mal pronóstico que como dato diagnóstico, pues aparece solamente en el 3% de los casos. Son manchas equimóticas o amarillentas, que se producen por el escape de jugo pancreático muy rico en enzimas y mezclado con sangre. El cual, desde la glándula destruída o el peritoneo, alcanza la región periumbilical (signo de Cullen), o bien difunde por el hiato-diafragmático a través de las fascias y llega a los flancos o a la espalda (signo de Grey-Turner o de Halstead). Cuando excepcionalmente aparece lo hace tardíamente, en general a partir del 2º o 4º día (253). Su aparición indica la existencia de una PA necrótico-hemorrágica extensa y severa, por ello se considera un signo de mal pronóstico (357).

Otro signo cutáneo poco frecuente es la paniculitis nodular o esteatonecrosis subcutánea, que semeja al eritema

nodoso o a la enfermedad de Weber-Christian. Aparece preferentemente en las piernas y es debida a esteatonecrosis del tejido adiposo subcutáneo producida por la lipasa circulante (320). Es una de las llamadas "metástasis enzimáticas", que provocan lesiones a distancia por necrosis grasa en encéfalo, pulmón, médula ósea, mediastino, miocardio, etc. Según Barnard están favorecidas por las alteraciones de la microcirculación y predominan en las zonas de estasis vascular (30).

Además de los signos mencionados, es frecuente encontrar durante la exploración física de estos enfermos alteraciones pulmonares, generalmente signos de derrame pleural, condensación o atelectasia, que están presentes en 15 a 30% de los casos, pero de ellos, así como de las masas abdominales inflamatorias y alteraciones de la conciencia, hablaremos en el capítulo de complicaciones.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

A) ANALISIS DE LABORATORIO:

La semiología analítica de la PA es muy variada ya que a las alteraciones hematológicas y bioquímicas del proceso necrótico-inflamatorio, se unen los importantes cambios metabólicos provocados por el fracaso de la función pancreática endocrina, y por repercutir la enfermedad sobre las funciones hepática, renal, circulatoria y respiratoria.

I.- ALTERACIONES HEMATOLOGICAS:

Aparece leucocitosis con desviación izquierda en la mayoría de los casos de PA, con valores generalmente comprendidos entre 10.000 y 30.000 células/mm³. En raras ocasiones pueden encontrarse reacciones leucemoides, con cifras de 60.000 leucocitos/mm³ (87). La leucocitosis es debida al proceso inflamatorio y está presente en el 95% de los casos, pero en la mayor parte de los enfermos suele desaparecer durante la primera semana. En opinión de Trapnell no debe considerarse la cifra inicial de leucocitos, como indicador de severidad de la PA. No obstante, cuando persiste la elevación del recuento leucocitario durante el curso de la enfermedad, debe sospecharse la presencia de un absceso pancreático u otra complicación séptica (357).

Aunque la anemia es común en la PA hemorrágica y puede ser muy acusada, al comienzo de la enfermedad es corriente encontrar valores altos del hematocrito. Esta hemoconcentración traduce la importante pérdida de fluidos por vómitos, íleo y exudación retroperitoneal (157). Posteriormente es frecuente encontrar un descenso de la hemoglobina, aproximadamente 2,5g/100ml, sin que exista evidencia de pérdida de sangre al exterior (5).

En algunos p̄cientes alcohólicos con hiperlipemia, ictericia y pancreatitis, puede aparecer anemia hemolítica

aguda cuya causa es desconocida. Se considera una manifestación del Síndrome de Zieve (anemia hemolítica con hiperlipemia) (43). Esta anemia hemolítica es debida a un lípido anormal, posiblemente la lisolecitina, que altera la membrana y acorta la supervivencia del hematíe facilitando su destrucción en el bazo (390).

Alteraciones de la coagulación: se han descrito diversas alteraciones de la coagulación sanguínea durante el curso de la PA, y se considera responsable de las mismas a los fermentos proteolíticos liberados por el páncreas. Las alteraciones más frecuentemente encontradas consisten en alargamiento del tiempo total de coagulación y del tiempo de trombina, junto con disminución del fibrinógeno y de los factores II, VII y IX, y elevación del título de antitrombina (154). La causa de estas alteraciones no está clara, se sabe que en la PA los niveles sanguíneos de tripsina y la actividad tripsica del plasma son altos. Además la tripsina "in vitro" e "in vivo" puede producir digestión del fibrinógeno y de otros factores de la coagulación, al tiempo que activa el plasminógeno (162).

Por otra parte, algunos pacientes con afecciones pancreáticas, tales como carcinoma y pancreatitis aguda, tienen una tendencia acentuada a padecer trombosis. Estas trombosis a menudo se manifiestan como tromboflebitis y más raramente por una amplia formación de microtrombos. Se ha señalado que esto es debido a un estado de hipercoagulabilidad caracterizado

por hiperfibrinogenemia, aumento de factor V y VIII y disminución de la actividad fibrinolítica del plasma.

A pesar de todo esto, no es corriente encontrar evidencia clínica de hemorragias o trombosis importantes en los pacientes de PA, pero en los casos severos puede aparecer un grave cuadro de coagulación intravascular diseminada (CID), o un síndrome de desfibrinación, por el paso a la circulación de tripsina pancreática activada (210). En estos pacientes se encuentran los cambios característicos de la CID, es decir descenso del fibrinógeno, de las plaquetas y del factor VIII, con alargamiento del tiempo de trombina. Los hallazgos de autopsia confirman la existencia de microtrombos diseminados en pulmón, glomérulo, arteriolas renales, corazón e hígado. Con técnicas histoquímicas puede observarse en riñón y pulmón un incremento de la actividad fibrinolítica en el lugar de los microtrombos, lo cual indica que la fibrinólisis estaba en marcha.

Los experimentos de Kwaan (210) inyectando fermentos pancreáticos por vía intravenosa a los perros, demuestran que el responsable de la CID es la tripsina, mientras que la administración de lipasa o fosfolipasa A no produce el síndrome de desfibrinación. Por el contrario, la inyección de tripsina provoca una marcada trombocitopenia descenso del fibrinógeno y factores V y VIII, aumento del tiempo de trombina e incremento de la actividad fibrinolítica en forma de un activador del plasminógeno (este activador es probablemente la misma trip-

sina). Sacrificado el animal a las 3 horas de la infusión de tripsina, se observan los microtrombos en pulmón y riñón.

Methemalbumina: la detección de methemalbúmina en el suero, líquido ascítico o derrame pleural ha sido considerado por algunos autores, como Wistone, patognomónico de pancreatitis aguda hemorrágica (3 , 7).

La methemalbúmina es una proteína derivada de la hemoglobina, que aparece "in vitro" después de incubar una muestra de sangre venosa humana con jugo pancreático activado. La hemoglobina resulta escindida por los enzimas pancreáticos (tanto la tripsina como la elastasa) y da origen a Hemo y Globina. Esto pueden hacerlo también los enzimas tisulares cuando hay extravasación de sangre en los tejidos. La oxidación del hemo da lugar a hematina, que después de pasar a la circulación se combina con albúmina y hemopexina y da origen a methemalbumina y hemopexina- hematica. La methemalbumina aparece en el suero de los enfermos con PA hemorrágica 12 horas después de comenzar la enfermedad, alcanza su máximo entre el 4º y 6º día, para descender después en forma gradual (168).

Por otra parte, experimentos posteriores en humanos y animales demostraron que la presencia de methemalbúmina en el suero no permite distinguir la PA hemorrágica de otros procesos agudos abdominales que cursan con necrosis y hemorragia (5 , 18). Así, además de en la PA hemorrágica, la

methemalbúmina también puede aparecer en el suero o líquido ascítico de pacientes con: rotura de embarazo ectópico, obstrucción vascular mesentérica, obstrucción intestinal, algunas formas de anemia hemolítica, reacción post-transfusional, anemia perniciosa, infección por *Clostridium Perfringens*, hemorragias tisulares del escorbuto, hematoma intrahepático y retroperitoneal, traumatismo extenso, hemorragia intraabdominal postoperatoria. De todas estas enfermedades, las cuatro primeras pueden cursar además con amilasa sérica y urinaria elevada.

No obstante, aunque esté descartado su valor diagnóstico frente a otras enfermedades, algunos autores como Geokas (136) continúan insistiendo en el valor de la determinación de methemalbúmina, suero y líquido ascítico, para diferenciar las formas edematosas y hemorrágicas de PA. En este sentido proponen un método rápido de laboratorio, que en sus manos arroja resultados fiables al contrastarlos con los hallazgos de autopsia.

Sin embargo, en opinión de Trapnell un enfermo de PA puede estar muy grave sin que se haya producido hemorragia en el páncreas. De acuerdo con él, la detección de methemalbúmina sólo tendría valor en caso de positividad, indicando una forma hemorrágica, mientras que su negatividad no excluye que se trate de una forma grave de PA (357).

II.- ALTERACIONES METABOLICAS:

Hiper glucemia y glucosuria: es frecuente encontrar en estos enfermos una hiper glucemia transitoria, presente en el 25 a 75% de los casos; en cambio es menos frecuente la glucosuria, ya que sólo aparece en un 8 a 35% de los pacientes según los diversos autores (5 , 252). En general la tolerancia para la glucosa se normaliza después del episodio agudo, aunque en los casos severos de PA persiste una franca diabetes. No obstante, es poco frecuente la aparición de coma y cetoacidosis diabética en el curso de la PA (ver complicaciones).

La alteración del metabolismo hidrocarbonado se atribuyó clásicamente a un déficit en la secreción de insulina, pero cada vez se da más importancia a un incremento de la liberación de glucagón por las células alfa de los islotes pancreáticos (18). Danowitz y cols, determinaron en 1975 el glucagón pancreático, en condiciones basales y tras la infusión de alanina, en enfermos con PA, pancreatitis crónica y sujetos normales (96). Estos autores demostraron que durante el episodio de PA el nivel basal de glucagón plasmático es nueve veces superior al de los controles. La magnitud de esta elevación del glucagón plasmático es semejante a la observada en pacientes con cetoacidosis diabética, infecciones agudas, grandes quemaduras y politraumatizados.

Es importante señalar que también se encontraron

niveles altos de insulina plasmática durante la PA. Esto último sugiere que la hiperglucemia e intolerancia para la glucosa que frecuentemente acompaña a la PA se explica mejor por un exceso de glucagón que por un supuesto déficit de insulina (96). El mecanismo de la hipersecreción de glucagón es desconocido, pero el hecho de que se acompañe de hipersecrección de insulina (lo cual no ocurre en las infecciones ni en los traumatismos) hace suponer que es debido a la pancreatitis en sí más que a la situación de alarma.

El estudio de Danowitz demuestra que el nivel de glucagón es más alto en los episodios iniciales de PA, ya que las elevaciones encontradas en los sujetos que presentan ataques recurrentes de pancreatitis son cada vez menores, y finalmente en los enfermos con pancreatitis crónica el nivel de glucagón llega a ser más bajo que en los controles. Algo similar ocurre al estimular la secreción de glucagón mediante la administración de alanina o bien provocando hipoglucemia. Todo ello indica que los ataques repetidos de PA ocasionan un deterioro funcional de las células alfa de los islotes pancreáticos (96).

Esto explica muy bien la diabetes que aparece después de la recuperación de ataques muy graves de PA, o bien en la pancreatitis crónica. A la falta de insulina por destrucción de las células beta hay que unir la hipoglucagonemia por lesión de las células alfa. Con ello se justifica la ob-

servación clínica de que la diabetes secundaria a pancreatitis es muy lábil y con frecuencia aparecen episodios de hipoglucemia tras la administración de dosis moderadas de insulina. Lo cual no ocurriría si los islotes pancreáticos pudieran responder, como ocurre en el sujeto normal, con una hipersecreción de glucagón que amortiguara la hipoglucemia inducida por la insulina exógena.

La determinación de glucagón sérico también permite diferenciar la diabetes postpancreatitis, en la cual está descendido, de la diabetes juvenil en la que se encuentra elevado (18).

Hipocalcemia: la hipocalcemia aparece con mucha frecuencia en los enfermos de PA, principalmente en las formas graves, resultando además bastante resistente a la administración parenteral de calcio (43). Switz encontró en 1973 un 34% de sujetos con calcio inferior a 9 mg/100 ml, en una serie de 102 PA (348). En general la cifra de calcio se mantiene alrededor de 8.5 mg/ 100 ml, según Trapnell su descenso es máximo hacia el quinto u octavo día comenzando a ser significativo al bajar de 8 mg/100 ml y es curioso que pocas veces se acompaña de tetania (5 ,357). De lo dicho se deduce que cifras de calcio elevadas en el curso de una PA deben resultar sospechosas y obligan a investigar la existencia de un hiperparatiroidismo una vez que el sujeto se ha recuperado del ataque (43).

Por otra parte, la mayoría de los autores consideran la hipocalcemia un signo de grave pronóstico, hasta el punto de aceptar que el descenso del calcio sérico por debajo de 7.5mg/100 después del segundo día de evolución, traduce la existencia de una forma necrótica de PA (5). Otros afirman que basta con encontrar niveles de calcio sérico inferiores a 7 mg/100 ml para considerar como grave una PA (43). La causa de esta hipocalcemia tan frecuente sigue sin aclararse, tras múltiples estudios, y son muy numerosas las teorías propuestas.

Así, Edmonson en 1944 llamó la atención sobre este fenómeno al encontrar en 50 casos de PA hemorrágica un 72% de pacientes con hipocalcemia, y que todos los que tuvieron un calcio inferior a 7 mg/100 ml fallecieron (111). Este mismo autor sugirió que la hipocalcemia se debería a un depósito de calcio dentro y alrededor del tejido pancreático necrótico. Explicó este depósito mediante la hipótesis de que la lipasa pancreática libre transformaba las grasas neutras del tejido adiposo en ácidos grasos, y estos formaban jabones al unirse con el calcio. Llegó a calcular el contenido de calcio abdominal, en el cadáver de dos de sus pacientes, en 200 y 1,732 mg, y señaló que estos enfermos necesitaron dosis de calcio muy altas para normalizar la calcemia.

Se piensa actualmente que esta teoría, de la fijación del calcio en las zonas de esteatonecrosis por los ácidos grasos libres, sólo explica en parte la magnitud de la hipo-

calcemia observada (376). Existen además múltiples datos sobre la intervención de otros factores, como glucagón, calcitonina, gastrina, déficit de magnesio e hipoparatiroidismo relativo, capaces de justificar la hipocalcemia de la PA (4, 266, 294, 376) y que analizaremos a continuación.

Que durante la PA existe una hipersecreción de glucagón y que la infusión intravenosa de esta hormona produce hipocalcemia, ya fué demostrado en 1967 por Paloyan en el perro (253). Posteriormente se demostró que la hipocalcemia inducida por el glucagón puede evitarse con la tiroidectomía. Con ello parecían claros los siguientes acontecimientos: en la PA glándula libera gran cantidad de glucagón, el cual a su vez estimula la secreción tiroidea de calcitonina aumenta el depósito de calcio en el hueso y al mismo tiempo evita que la parathormona libere el calcio óseo. Ambos mecanismos disminuyen la concentración sérica de calcio (266). También se observó que la administración farmacológica de gastrina estimula la secreción de calcitonina, lo cual no es de extrañar dada la similitud estructural con el glucagón (ver capítulo de fisiología), pero no existe evidencia de que los niveles séricos fisiológicos de gastrina influyan en el metabolismo del calcio (376).

Los estudios más recientes han resultado contradictorios; así Peoples y cols, en un grupo de cerdos tiroidectomizados a los que provocaron PA hemorrágica, no encontraron diferencia en la magnitud de la hipocalcemia durante las pri-

meras 24 horas con respecto a la observada en los controles. Por ello piensan que la tirocalcitonina tiene poca importancia en la hipocalcemia precoz de la PA (266). Un estudio realizado en 1975 por Weir y cols (376), en hombres con PA e hipocalcemia, mediante el radioinmunoensayo, no obtuvo resultados concluyentes. No encontraron elevación del glucagón, gastrina o calcitonina capaz de justificar la hipocalcemia observada, ni hubo una correlación estadística entre los niveles de estas hormonas y los del calcio sérico. Lo que sí se comprobó fue una elevación de la parathormona que guardaba correlación inversa con la cifra de calcio sérico, lo que sugiere una elevación de la parathormona secundaria a la hipocalcemia.

Por todo ello Weir (376) piensa que la hipocalcemia no guarda relación con la hipersecreción de las tres hormonas mencionadas y que existe una alteración del metabolismo óseo, un fallo en el receptor de la parathormona, o posiblemente ésta sea desnaturalizada por los fermentos proteolíticos circulantes y pierda su actividad.

Por último un reciente y completo estudio de Robertson (294) sugiere que la hipocalcemia de la PA se debe a una respuesta insuficiente de las paratiroides, es decir a un hipoparatiroidismo relativo. Se basa en que sus pacientes, a pesar de la hipocalcemia existente, presentan cifras normales de parathormona circulante en vez de estar elevadas como sería de esperar. Por otra parte los receptores periféricos de la

hormona estaban indemnes, pues los enfermos respondieron con elevación del calcio ionizado en sangre y del AMP cíclico en orina, cuando se les administró parenteralmente un extracto de paratiroides. Estos autores piensan que aunque el hipoparatiroidismo relativo pudiera estar causado por un déficit de magnesio (la hipomagnesemia disminuye la secreción paratiroidea), el déficit de este ión parece tener poca importancia en sus casos. Proponen como hipótesis más probable, que la respuesta paratiroidea inadecuada de la PA, está producida por los fermentos proteolíticos circulantes, los cuales lesionarían la superficie de la célula paratiroidea dificultando la secreción, o bien provocarían la degradación de la parathormona con pérdida de su actividad biológica e inmunológica (294).

En resumen, a pesar de todos estos estudios no está claro el mecanismo productor de la hipocalcemia en la PA, parece probable que todos los mecanismos mencionados pueden actuar con mayor o menor importancia en cada enfermo. También, parece sensato explicar la correlación directa entre la gravedad de la enfermedad y la magnitud de la hipocalcemia, en función de la extensión de la esteatonecrosis. Así mismo, es lógico pensar que el déficit de magnesio y una respuesta insuficiente de algunas hormonas contribuyan a agravar la enfermedad al tiempo que incrementan paralelamente la hipocalcemia.

Hiperlipidemia: en aproximadamente un 5 a 10% de los

pacientes con PA se encuentra hiperlipemia, lo cual da origen a un suero de aspecto lechoso (5). Como ya expusimos en el capítulo Etiopatogenia, la hiperlipemia puede ser causa de la pancreatitis o bien una manifestación de la enfermedad: hiperlipemia secundaria a pancreatitis aguda.

La hipertrigliceridemia es la alteración más frecuente encontrada durante la PA (18), predominando generalmente el patrón del tipo I de hiperlipoproteinemia sobre los tipos IV y V de la clasificación de Fredrickson. En este sentido es interesante el trabajo de Cameron y cols, los cuales estudiaron un grupo de pacientes que habían presentado hiperlipemia durante el episodio de PA (50). El estudio se realizó bastante tiempo después del brote agudo, cuando se consideró curado el proceso inflamatorio. En estas condiciones encontraron hipertrigliceridemia importante en el 72% y un lipoproteinograma anormal en el 77%. Además la respuesta a la sobrecarga lipídica fué anormal en el 90% de los pacientes, con niveles de triglicéridos superiores a 500-1.000 mg/100ml. Este estudio sugiere que la mayoría de las hiperlipemias encontradas durante el ataque agudo de PA no son secundarias al proceso inflamatorio, sino que ya estaban presentes antes, quizá de forma latente, y persisten largo tiempo después de remitir la PA (50).

No está claro el mecanismo productor de la hiperlipemia pero parece deberse a un aclaramiento defectuoso de los lípidos dietéticos por una disminución de actividad de la lipo-

proteinlipasa (18). Es en los sujetos con PA de etiología alcohólica donde se produce una hiperlipemia más acentuada, pues el alcohol tiene un intenso efecto sobre el metabolismo lipídico. El alcohol disminuye la oxidación de los lípidos en el hígado, aumenta la movilización de la grasa de los depósitos periféricos e incrementa la lipogénesis hepática. Se produce así una hipertrigliceridemia, que aumenta tras la ingestión de grasa dietética y un aumento de lipoproteína pre-beta (240). En estos sujetos alcohólicos también se encuentra disminuída la actividad de la lipasa lipoproteínica (43).

/m

CAPITULO VII.

"P.aguda: diagnóstico".

A.- ALTERACIONES ENZIMATICAS:

Amilasa sérica: La determinación de la amilasa sérica es indudablemente, a pesar de la falta de especificidad de este enzima, el método analítico más empleado en el diagnóstico de la PA. El nivel de amilasemia está elevado en el 90% de los casos de PA, y en el 50% la elevación es 5 veces superior a los valores normales (176).

Los métodos empleados en la determinación de la amilasa son numerosos y varían en cada centro hospitalario, en general los más usados son los de Wohlgemuth y Somogyi, cuyos valores normales son 3-10 u/100 ml y 70-200 u/100ml respectivamente (184). Ambos métodos son imprecisos, frecuentemente dan resultados dispares por lo que se han propuesto numerosas modificaciones y se tiende a expresar los resultados en unidades internacionales. Un método útil es el de Caraway (52), sencillo y de gran fiabilidad, que permite expresar el resultado en unidades convencionales o internacionales mediante un factor de corrección cuyo valor normal es:

60-160 u./100 ml (convencional)

135-360 U.I./100ml (internacional)

La elevación de la amilasemia en la PA se produce habitualmente dentro de las primeras 24 horas de evolución de la enfermedad, incluso puede alcanzar su máximo nivel 1 a 3 horas después de comenzar el proceso. Los niveles observados suelen

oscilar entre 3 y 5 veces los de la normalidad. La hiperamilasemia tiende a normalizarse durante los 3 o 4 primeros días, aunque puede persistir elevada en algunos casos complicados o descender bruscamente en pocas horas (5 , 176).

No obstante, es preciso tener en cuenta que no existe un paralelismo entre la intensidad de la lesión pancreática y el grado de hiperamilasemia, ni entre la duración del proceso inflamatorio y la persistencia de la elevación enzimática (357). Así, la rápida normalización de la amilasa sérica puede igualmente significar tanto una rápida mejoría del proceso, como una necrosis masiva y total del páncreas. Por otra parte, no es raro encontrar casos de PA en los que no se observa elevación de la amilasa sérica. Esto ocurre en el 5% de los casos de Trapnell (357) y hasta en el 20:42% de la serie de Kircher (203). Estos casos de PA sin hiperamilasemia pueden explicarse por haber realizado la determinación después del tercero o cuarto día de comenzado el ataque, por la existencia de otros episodios anteriores que destruyeron previamente el tejido glandular, o bien por estar en presencia de una destrucción masiva y brusca de todos los acinis pancreáticos (5).

La persistencia de una hiperamilasemia mantenida durante 10 o más días puede indicar la continuación del proceso inflamatorio, o el desarrollo de complicaciones como pseudoquistes, ascitis o derrame pleural (5). En general puede decirse que la evolución de la amilasemia depende del número de células acinares

que permanecen intactas, de la continuación de la secreción pancreática en contra de la obstrucción ductal, de la presencia o ausencia de proteínas séricas capaces de unirse a la amilasa e inactivarla, y del aclaramiento renal para la amilasa (176). La gran variabilidad de todos estos factores explica perfectamente la versatilidad de la amilasemia.

Dijimos anteriormente que esta enzima carece de especificidad, esto significa que además del páncreas y las glándulas salivares otros tejidos pueden producir amilasa. Estos tejidos productores de isoamilasas son: músculo estriado, tejido adiposo, epitelio de las trompas de Falopio, hígado, riñón, intestino y corazón. De hecho en condiciones normales la mayor parte de la amilasa circulante procede del hígado, mientras que su elevación generalmente se debe a la amilasa pancreática (13).

El paso del enzima a la circulación durante la PA se hace a través del sistema venoso y linfático, así como por reabsorción en el peritoneo. Experimentalmente se ha demostrado que el incremento de la presión intraductal, unido a la hipersecreción enzimática, es capaz de elevar la amilasemia sin necesidad de producir lesión tisular (176).

La falta de especificidad de la hiperamilasemia con respecto a la PA se demuestra al encontrar cifras elevadas del enzima en los siguientes procesos: ulcus péptico penetrante o perforado, obstrucción intestinal, administración de opiáceos,

paperas, hepatitis, cirrosis y colecistitis, insuficiencia renal, anexitis y ruptura de embarazo tubárico, cetoacidosis diabética, macroamilasemia, trombosis mesentérica, ruptura de aneurisma aórtico, etc (18 , 43 , 174 , 357). Generalizando, puede decirse que la hiperamilasemia de todos estos procesos extrapancreáticos pocas veces alcanza valores cinco veces superiores a la normalidad, que en cambio son habituales en la PA (5).

Amilasa urinaria: durante la PA se produce un incremento de la eliminación urinaria de amilasa. Esta elevación traduce lo que ocurre en el suero, comienza generalmente poco después que la hiperamilasemia, pero alcanza grados muy superiores y se mantiene hasta 7 ó 10 días después de haberse normalizado la amilasemia (5 , 176).

Las cifras normales de amilasuria varían mucho según el método empleado, por lo que cada autor dá cifras distintas. Según Balcells (15), la amilasuria normal es de 2.900 u. Somogyi por 24 horas o de hasta 35 u. Wohlgemuth/ml. Con el método de Caraway (52) los valores normales son:

895 u./100 ml	(convencional)
7.200 u / 24 h.	"
2.050 U.I./400ml	(internacional)
16.500 U.I./ 24h.	"

La amilasa se elimina completamente por la orina, pues se filtra en el glomérulo y no se reabsorbe prácticamente en el

túbulo renal. Por eso el aumento de amilasa sérica, excepto en la insuficiencia renal. Basado en ello Levitt (215) demostró que durante la PA el aclaramiento renal de amilasa está elevado, y que mediante esta prueba se puede diferenciar la hipermamilasemia de la PA de la que presentan los sujetos con insuficiencia renal o macroamilasemia.

El aclaramiento de amilasa en el sujeto normal es de 1-3 ml/min, pero tienen más interés relacionarlo con el aclaramiento de creatinina expresándolo en forma de porcentaje, de esta manera el aclaramiento normal de amilasa es del 2.3-3.6%. En el 95% de las PA se producen elevaciones del aclaramiento de amilasa 3 veces superiores a la normalidad, con cifras que oscilan entre 7 y 10% (106).

Lesser ha conseguido con este método diferenciar los casos de hiperamilasemia de los enfermos con PA y de los sujetos que tienen obstrucción calculosa del conducto biliar común sin PA; según este autor, una relación Acl. de amilasa/Acl. de creatinina superior a 5.5% indica la existencia de una PA importante, mientras que si es inferior puede descartarse esta posibilidad a pesar de la hiperamilasemia (214). La fórmula empleada por Lesser es la siguiente:

$$\frac{\text{Acl. Amilasa}}{\text{Acl. Creatinina}} \times 100 = \frac{\frac{\text{amilasa urinaria}}{\text{amilasa sérica}} \times \text{Volumen orina}}{\frac{\text{creatinina urinaria}}{\text{creatinina sérica}} \times \text{Volumen orina}}$$

$$\times 100 = \frac{\text{Amilasa orina}}{\text{Amilasa sangre}} \times \frac{\text{Creatinina suero}}{\text{Creatinina orina}} \times 100$$

Mayor valor adquiere esta prueba si lo que se determina es el aclaramiento de los isoenzimas de la amilasa, como hicieron Long y Grider en 1976 (219). Según ellos, el aclaramiento de la isoamilasa pancreática fué de $3.0 \pm 0.4\%$ en los sujetos normales, y de $7.29 \pm 1.19\%$ en los enfermos de PA.

Este fenómeno del incremento del aclaramiento de amilasa, en relación con el aclaramiento de creatinina, durante la PA, puede interpretarse de forma diversa. Por una parte parece ser que la isoamilasa pancreática se aclara más rápidamente que la isoamilasa salivar. Por otra, es posible que las alteraciones circulatorias, provocadas por las sustancias vasoactivas del grupo de las kininas, alteren la función renal al incrementar la permeabilidad glomerular o disminuir la reabsorción tubular de amilasa (106,214,212).

En cualquier caso, el mayor interés de la determinación urinaria de amilasa es comprobar que la elevación sérica no es debida a una insuficiencia renal, además de que permite detectar elevaciones en sujetos con la amilasa sérica ya normalizada. Para que la hiperamilasuria permita diferenciar los otros procesos causantes de hiperamilasemia es preciso calcular la relación del aclaramiento de amilasa con el aclaramiento de creatinina. El significado de la prueba aumenta si los cálculos se realizan mediante la determinación de la isoenzima pancreática de la amilasa.

Lipasa: la determinación de este enzima es quizá algo más específica de la afección pancreática que la amilasa, pues la mayoría de la lipasa circulante en el sujeto normal procede del páncreas y del intestino delgado (176). Pero, a pesar de su mayor valor diagnóstico, la determinación de la lipasa se emplea mucho menos que la de amilasa, esto se debe a que requería la incubación de la muestra durante 24 horas, con lo que pierde su utilidad en el diagnóstico de urgencia. Es posible que la simplificación de la técnica de laboratorio facilite su empleo en el futuro.

En la PA el nivel de la lipasa sérica aumenta con frecuencia unas cinco veces por encima del valor normal, e incluso esta elevación puede ser proporcionalmente más alta que la experimentada por la amilasa y más duradera. Con técnicas de laboratorio más sensibles que las habituales puede encontrarse hiperlipasemia en el 90% de los casos de PA. No obstante; también se produce hiperlipasemia en caso todos los procesos en que aumenta la amilasa: ulcus péptico perforado, colecistitis, obstrucción intestinal, etc, excepto en la parotiditis, hepatitis y macroamilasemia, aunque la elevación es generalmente inferior a la que ocurre en la PA (43,176).

Por último, algunas investigaciones apuntan la posibilidad de que la lipasa circulante tenga diversas actividades lipolíticas, diversos substratos. En este sentido la actividad lipolítica del suero en la PA sería distinta (especificidad de

substrato) de la desarrollada por la lipasa pancreática corriente, hasta el punto de distinguirse una lipasa pancreática y una lipasa de la pancreatitis (176). Aunque por el momento estas diferencias no están bien demostradas, por lo cual carecen de aplicación clínica.

Otros enzimas: se ha intentado determinar la actividad de los enzimas proteolíticos circulantes, que naturalmente están aumentados durante la PA. El inconveniente principal es la falta de un polipéptido que sirva como sustrato adecuado para medir la actividad tripsica del plasma. Algunos autores pretenden haberlo logrado con el sustrato sintético Benzoyl-Arginin-Amida (BAA), y en éste sentido la capacidad de hidrolizar la BAA indicaría la actividad proteolítica del plasma, pero por el momento este método no ha sido aceptado (43,176).

La determinación de tripsina, quimotripsina, etc, mediante el radioinmunoensayo carece de utilidad clínica en una enfermedad de las características de la PA.

Las transaminasas frecuentemente están aumentadas durante la PA, fundamentalmente en los casos asociados con ictericia, por ello se considera que su elevación traduce simplemente la afectación hepatobiliar concomitante. Algo semejante ocurre con la elevación de la leucinaminopeptidasa (LAP) y de la fosfatasa alcalina, ambas siguen una elevación paralela y tienen un significado similar, con la particularidad de que la última

también puede traducir la afectación ósea (176).

Un mayor significado e interés diagnóstico y fisiopatológico, tiene la determinación de la fosfolipasa A, claramente elevada en el suero de los pacientes con PA y que sigue una evolución paralela a la de la amilasa y lipasa, pero pocos laboratorios disponen de la técnica adecuada para ello (43, 176).

B.- PRUEBAS DE FUNCION PANCREATICA (132)

Las pruebas a nuestro alcance para estudiar la función pancreática, determinan en primer lugar la capacidad exocrina de la glándula y, en segundo lugar, la endocrina. Existen otras mediante las cuales podemos intentar descartar algunas causas generales de enfermedad pancreática (hipercalcemia por ejemplo). En este capítulo revisaremos todas ellas, deteniéndonos especialmente en los tests de secreción pancreática.

Todas las pruebas funcionales del pancreas y, en especial, los tests de secreción se utilizan para confirmar en primer lugar la existencia de enfermedad pancreática, en segundo lugar para hacer el diagnóstico diferencial de las mismas y, en tercer lugar, para guiar el tratamiento y realizar un pronóstico de la afección que hayamos diagnosticado.

Los diferentes tests a nuestro alcance que estudian la función pancreática, podemos clasificarlos en: 1. Tests de

secreción pancreática, que nos ocuparán principalmente; 2. Estudios enzimáticos en las heces, en la sangre y en la orina; 3. Tests terapéuticos; 4. Pruebas de capacidad digestiva de los diversos principios inmediatos; 5. Determinación de la función endocrina; y 6. Estudio de diversas causas de disfunción pancreática.

1. Tests de secreción pancreática:

Por ser objeto fundamental de esta parte de la exposición los desarrollaremos al final.

2. Estudios enzimáticos en las heces, sangre y orina:

Recordaremos brevemente que en las heces podemos medir la quimiotripsina, más estable que el resto de los enzimas a su paso por el intestino; no tiene mucha utilidad ya que en pacientes con insuficiencia exocrina se han encontrado valores normales, mientras que en sujetos sanos puede existir un nivel bajo (el límite normal de excreción de quimiotripsina parece ser de 120ug/g. El estudio de los niveles séricos, sobre todo de amilasa y lipasa, que pueden alterarse en los episodios agudos de las pancreatitis crónicas, han sido ya objeto de estudio en el capítulo anterior sobre pancreatitis agudas, por lo que no insistimos. Lo mismo podemos decir de la determinación urinaria y del aclaramiento de amilasa/creatinina.

3. Tests terapéuticos:

Tienen poca utilidad y se basan en la mejoría clínica, sobre todo de la esteatorrea, en pacientes con pancreatitis crónica sometidos a terapéutica enzimática sustitutiva. Hay que tener cuidado de proteger los enzimas administrados de su inactivación en el estómago, como veremos ampliamente al tratar de la terapéutica.

4. Pruebas de capacidad digestiva:

Estudiamos aquí, como en cualquier síndrome clínico de maldigestión, la capacidad digestiva de los diversos principios inmediatos. Podemos así determinar las grasas en heces por el método de Van der Kamer, usar diversas grasas marcadas con isótopos radiactivos como la trioleína y el ácido oleico, etc. Más complicado es el estudio de la hidrólisis de las proteínas y del almidón, que prácticamente no se emplean en la clínica.

5. Función endocrina:

Se incluye aquí particularmente la curva de glucosa, que aporta una buena ayuda en un paciente con malabsorción y dolores abdominales, para descartar una pancreatitis crónica. Menos utilidad tienen las determinaciones de insulina o glucagón, con resultados muy contradictorios en caso de enfermedad pancreática crónica.

6. Estudio de diversas causas de disfunción pancreática:

Incluimos en este capítulo el despistaje de una serie de enfermedades asociadas a pancreatitis crónica, como el hiperparatiroidismo o la sarcoidosis, mediante la demostración de una cifra alta de calcio; la hiperlipemia familiar, midiendo los lípidos séricos, especialmente los triglicéridos; la aminoaciduria, asociada a veces a pancreatitis sobre todo en relación con la lisina y cistina; ciertas neutropenias, que en niños de algunas familias se ha visto asociada a insuficiencia pancreática; la fibrosis quística del páncreas, mediante la determinación de sodio y cloruros en sudor.

TESTS DE SECRECION PANCREATICA:

Mediante los mismos medimos los tres aspectos fundamentales de la secreción del jugo pancreático (volumen total, bicarbonato y amilasa) y se basan en la hipótesis de que la enfermedad pancreática afecta sus funciones glandulares. El criterio más usado es el de determinar la capacidad secretoria del páncreas exocrino de enzimas o bicarbonato, después de la inyección de ciertos estimulantes de la secreción. También se pueden estudiar alguna de las facetas de la capacidad de síntesis de las células acinares pancreáticas, representadas por el grado de incorporación y secreción de aminoácidos marcados con radioisótopos. Por último, en lugar de medir la capacidad secretora o de síntesis del páncreas, podemos hacerlo de su capacidad de digestión, con lo que no sólo estaremos en condiciones de establecer

la existencia de una enfermedad pancreática, sino que podemos obtener información muy útil de la forma en que un enfermo determinado digiere los alimentos, con las implicaciones terapéuticas que ésto supone.

TESTS DE CAPACIDAD SECRETORA:

Se basan en la presunción de que la alteración en la capacidad de secretar enzimas o bicarbonato, indica la existencia de lesión y consiguiente reducción en el número de células secretoras, aunque está sometido a discusión si las células secretoras de un páncreas enfermo, secretan peor que las de un páncreas normal, o son funcionalmente más secretantes en un intento de compensar la pérdida de células. Sin embargo, parece probable, que el descenso en la capacidad máxima de secretar enzimas representa un descenso proporcional en la masa de células acinares pancreáticas, aunque ésto no haya podido ser demostrado con seguridad hasta la fecha. Más difícil de interpretar aún es la disminución de la capacidad para secretar bicarbonato, ya que no conocemos el origen del mismo en el jugo pancreático, de tal forma que no es posible interpretar las anormalidades de la respuesta secretora de bicarbonato del páncreas a los estimulantes, en relación con las alteraciones en la estructura de la glándula. A pesar de todo ésto los tests de capacidad secretora del páncreas son, en el momento actual, uno de los medios más satisfactorios para demostrar la existencia de enfermedad pancreática en la práctica clínica y, sólo

muy recientemente, su utilidad está siendo puesta en tela de juicio en comparación con los modernos métodos de estudio morfológico (ERCP, ECO, TAC).

Los tres índices usados para medir la capacidad secretora exocrina del páncreas son, como ya hemos dicho, la cantidad de jugo secretado (mililitros por kilogramo), la secreción de bicarbonato (miliequivalentes por litro) y la secreción de enzimas (unidades de amilasa por kilogramo). Estos índices podemos determinarlos mediante la aspiración del contenido duodenal o, mediante canulación del conducto pancreático durante una ERCP, después de estimulación con los diversos agentes y pautas que luego veremos.

No es objeto de este trabajo la descripción de los diversos métodos empleados para la aspiración del contenido duodenal, así como tampoco la descripción de la técnica de la ERCP. Si interesa en cambio que mencionemos ahora, que mediante la última se pierde algo de jugo a través del catéter, o a través de los conductos pancreáticos accesorios, sin que podamos medir la cantidad de esta pérdida. Además de ello, como para la práctica de esta técnica se suele premedicar al paciente con sedantes, puede verse afectada la respuesta pancreática a los estimulantes. LA ERCP en cambio, tiene la gran ventaja de recoger jugo pancreático puro, sin mezclar con secreciones hepáticas o duodenales, que invariablemente contaminan la secreción pancreática aspirada mediante sondaje duodenal.

Los valores de la capacidad secretora del páncreas derivan de la respuesta secretora de la viscera a estimulantes exógenos, administrados en dosis suficientemente grandes para producir una secreción pancreática máxima, siendo preciso asegurarse de que la dosis administrada proporciona esta respuesta máxima ya que el criterio de función pancreática normal, es una respuesta secretoria disminuída, que no puede distinguirse de una respuesta secretoria baja, causada por estimulación con una dosis insuficiente. Por otro lado, las dosis excesivamente grandes de estimulantes pueden inhibir la secreción pancreática, especialmente de enzimas. Por todo lo anterior vemos lo necesario que es determinar en cada caso lo más exactamente posible, la dosis de estimulante. En relación con esto, no se conoce todavía si la dosis de estimulante que produce la máxima estimulación al páncreas normal, actúa de la misma forma con el páncreas enfermo, o si la estimulación de la glándula enferma es supra o infra-maximal.

La pauta más usual empleada en la clínica para la estimulación pancreática, es en la actualidad, la de administrar por infusión intravenosa una unidad clínica (UC) de secretina, combinada con una unidad Ivy de colecistoquinina (CCK) por kilogramo de peso por hora, durante la infusión 60 minutos. Parece que esta dosis combinada proporciona un estímulo máximo para la secreción de bicarbonato, aunque el grado de estimulación de la secreción de enzimas sea desconocida.

Se puede emplear también secretina sola, mediante inyección intravenosa directa o infusión, a dosis de 1CU/kg, con lo que obtenemos la estimulación máxima de secreción de bicarbonato (en caso de infusión intravenoso usaremos 4 CU/kg. - h.). La ceruleina, más barata que la CCK, puede emplearse en su lugar para estimular la secreción, a dosis de 75 - 100 ng/kg. - h., combinada con 0.5 - 1.0 CU/kg. - h. de secretina.

Mediante cualquiera de estas dos pautas se obtiene una buena respuesta secretora pancreática, siendo el único factor de error la posible pérdida de jugo pancreático. En la Tabla se muestran unos valores del test de la secretina en 1.824 sujetos sin enfermedad pancreática. En la Tabla V figuran los valores del test en sujetos con pancreatitis. En la Tabla VI figuran los resultados en el cancer de páncreas. Todos estos valores están medidos mediante sondaje duodenal, existiendo algunas diferencias si el jugo pancreático se recoge mediante ERCP. Así por ejemplo en pacientes que se recuperan de pancreatitis aguda, la cantidad de secreción puede ser mucho más grande que en individuos normales, usando la aspiración duodenal, siendo en cambio normal midiéndola por cateterización del conducto pancreático.

En conclusión y como resumen del valor de las pruebas de estimulación diremos que en aquellos síndromes caracterizados por dolor abdominal, ictericia y malabsorción, el estudio del jugo pancreático después de la estimulación con secretina, con

o sin pancreozimina, es el método más fiable para determinar si la función exocrina del pancreas está afectada. La prueba tiene, en cambio, poco interés en los pacientes con pancreatitis aguda (salvo para identificar los episodios de recidiva de una pancreatitis crónica). Es, en cambio, muy útil en el diagnóstico de la pancreatitis crónica, lo mismo que para detectar el cáncer de la cabeza y cuerpo de la glándula, sin que tenga utilidad en el de la cola.

TESTS DE CAPACIDAD DE SINTESIS:

Los enzimas pancreáticos son sintetizados en las células acinares, tanto durante el ayuno como durante la estimulación de la secreción, con un estadio preliminar de acumulación activa de aminoácidos en las células. Las modernas técnicas para la detección de enfermedad pancreática, se han basado en estudios sobre la acumulación de estos aminoácidos, y la síntesis de nuevos enzimas, para intentar distinguir el páncreas sano del enfermo. Desgraciadamente la teoría no ha encontrado una buena correlación clínica cuando se emplean tests que exploran esta capacidad pancreática, sobre todo mediante metionina marcada con selenio radiactivo, ya empleada de forma cualitativa para la gammagrafía pancreática. A pesar de ello, se ha encontrado una buena correlación entre las actividades enzimáticas del contenido duodenal, y la radioactividad específica del mismo, cuando se administran estimulantes similares (secretina y CCK, o una comida), a pacientes cuyo páncreas había sido previamente estimulado

con seleniometionina.

Sin embargo, puesto que la determinación directa de las actividades enzimáticas no es demasiado engorrosa, parece innecesario en el momento actual emplear métodos con enzimas marcadas.

TESTS DE CAPACIDAD DE DIGESTION:

Desde un punto de vista teórico, los tests que miden la capacidad secretoria o de síntesis del páncreas, parecen reflejar mejor la presencia y grado de destrucción de las células secretoras en la enfermedad pancreática, puesto que estos tests dependen específicamente del número e integridad funcional de las mismas. Sin embargo, en la práctica, es necesario conocer no sólo la función del páncreas en respuesta a un estímulo, sino también, en un individuo determinado, su función específica en circunstancias fisiológicas, para poder determinar en el mismo si hay una insuficiencia pancreática y si necesita tratamiento.

Se han descrito varios tests de capacidad digestiva del páncreas. Todos ellos estudian su respuesta secretora a productos alimenticios dentro del intestino delgado. La técnica más usual es la aspiración del contenido duodenal, después de la administración de una comida mixta que contiene carbohidratos, grasas y proteínas (comida de Lundh). La comida se administra de forma líquida, para asegurar un rápido vaciado del estómago y prevenir la oclusión del tubo al aspirar. El test de Lundh

y sus variantes, tiene poca utilidad en la práctica y son poco usados, ya que sobre el mismo influyen factores que podemos denominar "no pancreáticos", como son: 1. El grado de estimulación del páncreas, dependiente de la velocidad y cantidad del vaciado gástrico; 2. El grado de digestión de las proteínas dentro del estómago; 3. El grado de digestión de los diversos nutrientes en la mucosa intestinal.

JUICIO CRITICO DE ESTAS PRUEBAS:

A la vista de las dificultades prácticas habituales al llevar a cabo los tests de capacidad secretora del páncreas y, como además, los que estudian la capacidad de síntesis y la de digestión, tiene poca utilidad para distinguir entre una función pancreática normal y anormal (salvo que la misma esté virtualmente ausente), existe una tendencia actual al empleo combinado de pruebas secretoras y morfológicas con objeto de mejorar los criterios sobre el estado funcional del páncreas y la etiología de las enfermedades que habitualmente le dañan. Por ejemplo, el cáncer de páncreas se diagnostica mejor, combinando los tests de capacidad secretora con los estudios citológicos del aspirado duodenal, o del aspirado pancreático mediante ERCP; el examen citológico de las secreciones pancreáticas, combinado con el estudio radiológico del sistema ductal, es más seguro para el diagnóstico diferencial entre pancreatitis crónica y cáncer de páncreas.

Parece pues que en la actualidad la ERCP y sobre todo el TAC y la ultrasonografía, ésta última mucho más barata y no agresiva para el paciente, tienden a desbancar en los hospitales suficientemente dotados, las pruebas funcionales pancreáticas para diagnosticar las enfermedades de esta glándula, pero no podemos olvidar que, aún hoy en día, el medio más satisfactorio para hacer un pronóstico, o asegurar la necesidad de tratamiento de una insuficiencia exocrina, continúan siendo los tests de capacidad secretora y digestiva.

T A B L A V

VALORES DEL TEST DE LA SECRETINA EN 1824 SUJETOS NORMALES

	VOLUMEN TOTAL (ml/kg)	HCO ₃ ⁻ MAXIMO (meq/l)	AMILASA TOTAL (u/kg)
RANGO	1.9-7.4	81-152	5.1-56.2
MEDIA	3.2	108	14.9
LIMITE BAJO NORMALIDAD	2.0	90	6.0

(Modificado de Janowitz y Banks)

T A B L A VI

VALORES DEL TEST DE LA SECRETINA EN LA PANCREATITIS

	VOLUMEN TOTAL (ml/kg)	HCO ₃ ⁻ MAXIMO (meq/l)	AMILASA TOTAL (u/kg)
AGUDA - 113			
RANGO	0.5-4.5	72-132	0.2-26.8
MEDIA	2.4	93	9.7
% RANGO NORMAL	76%	67%	58%
CRONICA - 296			
RANGO	0.4-17.1	28-96	0.3-24.1
MEDIA	2.7	57	7.1
%RANGO NORMAL	73%	4%	62%
MEDIA NORMALES	3.2	108	14.9
LIMITES BAJOS NORMALIDAD	2.0	90	6.0

(Modificado de Janowitz y Banks)

VALORES DEL TEST DE LA SECRETINA EN EL CANCER PANCREATICO

	VOLUMEN TOTAL (ml/kg)	HCO ₃ ⁻ MAXIMO (meq/l)	AMILASA TOTAL (u/kg)
CABEZA - 204			
RANGO	0.3-2.3	48-148	1.4-14.2
MEDIA	1.3	83	5.6
%RANGO NORMAL	5%	78%	73%
CUERPO - 76			
RANGO	1.1-3.9	83-142	2.8-21.2
MEDIA	1.7	93	6.9
%RANGO NORMAL	41%	95%	91%
COLA - 29			
RANGO	1.9-5.7	93-132	3.6-34.5
MEDIA	3.7	109	20.6
%RANGO NORMAL	97%	100%	97%
MEDIA NORMALES	3.2	108	14.9
LIMITES BAJOS NORMALIDAD	2.0	90	6.0

(Modificada de Janowitz y Banks)

C.- ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS

En el curso de la PA pueden aparecer alteraciones que, aunque ocasionalmente pueden confundirse con el infarto de miocardio, lo más frecuente es que se trate de alteraciones en la fase de repolarización ventricular. Estas consisten generalmente en desplazamientos del segmento ST (descenso o elevación) e inversiones más o menos extensas de la onda T, que habitualmente desaparecen algunas semanas después durante la fase de convalecencia de la afección pancreática (5 ,253).

Es sorprendente el escaso número de referencias bibliográficas sobre este aspecto de la PA, y la mayor parte de las existentes se limitan a comunicar algún caso aislado de ECG pseudoinfártico, faltan pues estudios prospectivos en este sentido.

Uno de los primeros en llamar la atención sobre este problema fué Gottesman (151), quien en 1943 encontró cambios electrocardiográficos en los sujetos con PA, semejantes a los observados en pacientes con coronariopatías. Como estas alteraciones no aparecían en otros enfermos son shock o abdomen agudo, se pensó que podían atribuirse a la propia PA.

Más tarde Lambert (211), en 1966, en 50 casos de PA estudiados sistemáticamente encontró 11 (22%) con alteraciones de la repolarización.

Entre nosotros merece ser destacado el estudio retrospectivo realizado por Pascual Marcos en 1969 sobre 65 casos de PA (259). A todos los enfermos se les había practicado un ECG en las primeras 24 horas y 51 de ellos (78%) presentaban alteraciones valorables de la fase de repolarización. Entre los casos en que se pudo realizar un segundo ECG durante la fase de convalecencia se observó una notable mejoría en el 77%. El mayor interés de este trabajo es que demostró una falta de correlación entre las alteraciones electrocardiográficas y las cifras de calcio o potasio séricos, así como la negatividad de las pruebas de esfuerzo en estos enfermos.

Bartolomé y cols, encontraron en 1977 diversas alteraciones en 22 ECG de 40 casos de PA (55%). Después de dos meses realizaron un control y pudieron verificar que el 31% de las alteraciones de la repolarización había desaparecido (24).

El mecanismo responsable de estas alteraciones electrocardiográficas no ha sido aclarado. Por una parte es preciso tener en cuenta que también en otros procesos dolorosos abdominales, como la hernia hiatal y el cólico biliar, pueden aparecer alteraciones electrocardiográficas. Por otra, son muy numerosas los factores que pueden estar implicados en la patogenia de estos cambios eléctricos (ver tabla VII), e incluso a veces es imposible excluir la existencia de una verdadera cardiopatía isquémica sin recurrir a la coronariografía.

Así, las frecuentes alteraciones electrolíticas provocadas por los vómitos, aspiración nasogástrica y reposición inadecuada de las pérdidas pueden explicar algunos de estos casos. Otras veces puede tratarse de alteraciones de la circulación coronaria inducidas por el shock, el dolor intenso y los reflejos vagales originados en la glándula inflamada (5).

En conjunto estos factores pueden explicar algunos casos observados, pero su intervención sólo puede ser fugaz y no hay que olvidar que la mayoría de las alteraciones encontradas en el ECG persisten durante varias semanas o meses.

En este sentido ha despertado más interés el posible papel de los fermentos pancreáticos. Así, Lieberman provocó alteraciones en el ECG del conejo, mediante la inyección intravenosa de tripsina, al tiempo que aparecían cambios necróticos en el miocardio (216). También por acción de fermentos pancreáticos lipolíticos pueden aparecer lesiones de esteatonecrosis en el pericardio, incluso con derrame (259), que pueden explicar muy bien los casos de PA que muestran elevación del segmento ST del tipo de la lesión subepicárdica.

Pero actualmente se da cada vez mayor importancia a los péptidos pancreáticos vasoactivos (359) y entre ellos al llamado por Lefer "factor depresor del miocardio" (213). Este factor depresor del miocardio o MDF es un péptido liberado por el páncreas en el curso de la PA hemorrágica, provocada experiment

mente en el perro por la inyección intravenosa de una mezcla de tripsina y bilis.

En estas condiciones la concentración de MDF aumenta progresivamente en la sangre del perro y alcanza su máximo nivel cuatro horas después de provocar la PA, coincide con un aumento paralelo de la amilasa sérica. El MDF origina una marcada disminución del rendimiento cardiaco, que al menos inicialmente no se acompaña de shock. Este efecto cardiodepresor o ionotrópico negativo puede muy bien traducirse, en el sentir de Trapnell (358) por alteraciones electrocardiográficas semejantes a las de la cardiopatía isquémica.

Además de esto, la inyección de tripsina provoca la activación de la bradikina que da lugar (ver capítulo anterior) a vasodilatación, disminución de la volemia por incremento de la permeabilidad capilar, hemoconcentración y activación de los factores de la coagulación. El conjunto de estas alteraciones puede ocasionar, a través de una coagulación intravascular disseminada, la formación de microtrombos en las coronarias e incluso un verdadero infarto de miocardio (162, 210, 213, 263).

D.- ALTERACIONES RADIOLOGICAS:

Algunos signos radiológicos permiten sospechar la existencia de pancreatitis aguda pero ninguno de ellos es patognómico de la enfermedad. Quizá el mayor interés de la exploración

radiológica en la pancreatitis es que permite hacer el diagnóstico diferencial con otros procesos que cursan con abdomen agudo y además sirve para detectar precozmente algunas complicaciones propias de esta enfermedad.

En este apartado sólo nos referiremos a las dos exploraciones radiológicas que habitualmente se realizan cuando estos enfermos son asistidos en los servicios hospitalarios de urgencia: radiografía de tórax y radiografía simple del abdomen.

Radiografía de Tórax:

La PA, igual que otros procesos que afectan a la región superior del abdomen, puede originar diversas alteraciones pleuropulmonares. Así, Kaye (197) encontró un 55% de casos con alteraciones en la radiografía de tórax durante la fase aguda de la enfermedad. Mientras que Ranson (283) demostró la presencia de complicaciones respiratorias, clínicas o radiológicas, en el 29% de sus 114 pacientes. La incidencia de estas alteraciones varía en la literatura entre 14 y 59%, según la insistencia con que fueron buscadas por los diversos autores.

Generalmente la radiografía del tórax en esta enfermedad suele mostrar la presencia de atelectasias laminares en ambas bases pulmonares, pero es más frecuente la aparición de un derrame pleural en el lado izquierdo. Estas alteraciones, en un enfermo con dolor abdominal y ausencia de patología cardiopulmo-

T A B L A VIII

INCIDENCIA DE ALTERACIONES PLEUROPULMONARES

AUTOR	CASOS N°	AFECTAC. PL.-PULM.		DERRAME PLEURAL		INFILTRADO PULMONAR		ATELECTASIA LAMINAR		HEMIDIAFRAGMA ELEVADO	
		n°	%	n°	%	n°	%	n°	%	n°	%
ROSEMAN	228	65	(28%)	15	(6%)	-	-	20	(9%)	20	(9%)
ORTIZ VAZQUEZ	188	14	(7%)	14	(7%)	-	-	-	-	-	-
KAYE	58	34	(58%)	21	(14%)	-	-	10	(17%)	20	(34%)
RANSON	114	33	(29%)	19	(16%)	30	(26%)	-	-	-	-

LOCALIZACION DE LAS LESIONES PLEUROPULMONARES (según Kaye)

TIPO DE LESION:	DERECHA	IZQUIERDA	BILATERAL
Derrame pl.	4	13	4
Atelectasia lam.	3	4	3
Diafragma elevado	10	7	3
CASOS CON LESION:	9 (15%)	13 (22%)	12 (20%)

(en 34 enfermos con radiografía patológica de entre 58 casos de pancreatitis aguda)

nar previa, apoyan fuertemente la sospecha del clínico de que se encuentra ante una pancreatitis aguda (342). Otras anomalías aparecen con menor frecuencia: infiltrados y condensación pulmonares, atelectasias lobares y edema pulmonar, además de la simple elevación o inmovilización del hemidiafragma izquierdo (43,331).

En cuanto a la frecuencia relativa de cada una de estas alteraciones hay gran disparidad en la literatura. Se nota la falta de estudios prospectivos en este sentido pues la mayoría de los datos publicados proceden de revisiones retrospectivas en las que muchos pacientes no fueron radiografiados sistemáticamente en el curso de la enfermedad. No obstante el conjunto de los datos publicados se resúmen en la tabla VIII (167, 197, 283, 296).

Como puede apreciarse en dicho cuadro la lesión más frecuente es el derrame pleural, cuya incidencia oscila entre el 6 y 36%. Siguen en orden de frecuencia las atelectasias laminares y la elevación de un diafragma, mientras que existen muy pocos datos sobre la incidencia de infiltrados o condensación pulmonar. En cuanto a la localización de las lesiones hay una clara preferencia por el lado izquierdo, donde asientan 62% de los derrames pleurales de la PA, por el contrario las atelectasias pulmonares pueden aparecer en cualquiera de las bases pulmonares y a menudo son bilaterales. En conjunto podemos decir, siguiendo a Kaye (197), que un 22% de los enfermos de pancrea-

titis agudas presentan alguna anomalía radiológica en la base pulmonar izquierda.

Se han barajado numerosas hipótesis para explicar las alteraciones pleuropulmonares que aparecen en el curso de la pancreatitis aguda. Clásicamente se atribuyeron a elevación y disminución de los movimientos diafragmáticos, consecuencia del dolor y distensión abdominal provocados por el edema o inflamación retroperitoneal (123).

Más adelante, al observar el elevado contenido enzimático de estos derrames pleurales, se atribuyeron al paso del líquido y exudado peripancreático al espacio pleural a través de los hiatos naturales o de los linfáticos diafragmáticos (197).

No obstante cada vez se da más importancia a los enzimas pancreáticos circulantes en la producción de las complicaciones respiratorias de la pancreatitis (200). Ya en 1942 unos investigadores argentinos (389) observaron la aparición de derrame pleural tras la inyección intravenosa de jugo pancreático al animal de experimentación. Más recientemente se ha pensado que la lecitinasa, cuyos niveles séricos están elevados en la pancreatitis, podría afectar al surfactante pulmonar puesto que la lecitina es el componente fundamental del agente tensioactivo. Así Morgan (237), tras inyectar en vena lecitinasa obtenida de veneno de cobra, consiguió provocar alteraciones respiratorias en el perro con modificación de la distensibili-

dad pulmonar.

Ranson (283) encuentra relación directa entre el grado de elevación inicial de la milasa sérica y el hallazgo de alteraciones respiratorias, lo cual sugiere que algún enzima pancreático (pero no la amilasa) sea el responsable de las lesiones pleuropulmonares de la pancreatitis.

Ya mencionamos en otros apartados de este capítulo la relación existente entre los factores de coagulación y algunos péptidos pancreáticos circulantes que poseen propiedades enzimáticas. Dentro de éste grupo de enzimas pancreáticas mal definidos, se ha señalado la existencia de un llamado "factor del pulmón de shock" o S.L.F. (359). Se piensa que la activación de algún factor de la coagulación por estos péptidos enzimáticos puede originar una coagulación intravascular, con tromboembolismo que alteraría la microcirculación pulmonar (34, 162, 210) y sería responsable de las complicaciones respiratorias de la PA. En este sentido es importante resaltar que, tanto en el hombre como en el animal, se ha demostrado histológicamente el tromboembolismo pulmonar durante la pancreatitis aguda (283).

En resumen podemos afirmar que las alteraciones pleuropulmonares son un hallazgo frecuente en la pancreatitis aguda, fácilmente detectable mediante radiografía del tórax y son producidas por enzimas pancreáticos circulantes. Estos

últimos parecen actuar por digestión y consumo del surfactante pulmonar o bien por inducir la formación de microtrombos en los capilares pulmonares, sin olvidar la vecindad del proceso inflamatorio infradiafragmático.

Radiografía simple de abdomen:

El exámen cuidadoso del gas del abdomen ofrece datos valiosos en la pancreatitis aguda. La placa simple de abdomen permite detectar o excluir la presencia de un neumoperitoneo, lo cual es de gran ayuda en el diagnóstico diferencial con la perforación gástrica o intestinal. Así mismo la observación del patrón gaseoso abdominal puede detectar la aparición de dos complicaciones propias de la pancreatitis aguda: íleo adinámico y absceso pancreático. Por otra parte la presencia de calcificaciones pancreáticas hace casi seguro el diagnóstico de pancreatitis crónica o recurrente (353).

La radiografía simple de abdomen muestra alteraciones en uno o dos tercios de los casos de pancreatitis aguda. Posiblemente el hallazgo más frecuente es la presencia de un íleo adinámico localizado, representado por la denominada "asa centinela". Consiste en la aparición de un asa intestinal aislada y repleta de aire, que puede acompañarse o no de nivel hidroaéreo. Tiene aspecto rígido y suele permanecer fija, localizada generalmente en el cuadrante superior izquierdo del abdomen o bien en región epigástrica (342). Su frecuencia varía entre el 10 y 55% según los autores y su localización depende de la porción infla-

mada del páncreas, de modo que la distensión del duodeno corresponde a la inflamación de la cabeza del páncreas. Este ileo adinámico localizado puede propagarse al resto del intestino y acompañarse de niveles hidroaéreos, semejando una obstrucción intestinal, si bien esto es menos frecuente (287).

Otro dato que refleja la inflamación localizada en el páncreas es el denominado signo del "colon cortado" o amputado (45), que consiste en la distensión gaseosa del colon transverso o del ángulo esplénico con colapso del colon descendente. Su frecuencia varía en la literatura entre 2 y 50% de los casos de pancreatitis aguda (342). Se cree debido a la diseminación del exudado pancreático rico en enzimas, a lo largo del ligamento frenocólico, en dirección al ángulo esplénico. La irritación química provoca espasmo localizado del colon a nivel del ángulo esplénico o del descendente con dilatación secundaria del colon transverso (287).

También podemos encontrar en la PA signos de ascitis que, aunque son inespecíficos, explican la borrosidad o desaparición del borde del psoas izquierdo a consecuencia de edema local o líquido en la cavidad peritoneal. A veces incluso queda desdibujado todo el contorno del riñón izquierdo.

Cada vez se da mayor valor en la radiografía abdominal a los llamados por Renert (287) signos primarios de pancreatitis, que son el enfisema pancreático y el signo de esteatonecrosis.

En ambos casos se trata de manchas radiotransparentes y a menudo resulta difícil diferenciarlas del aire intestinal.

El enfisema pancreático traduce la formación de un absceso difuso del páncreas. Se presenta en forma de múltiples burbujas gaseosas de pequeño tamaño, que ocasionalmente pueden confluír dar imágenes mayores con nivel hidroaéreo (342).

El signo de la esteatonecrosis fué descrito por Berenson (28) como característico de la PA pero realmente es difícil visualizarlo sin una técnica radiológica muy depurada (lo que es raro en un servicio de urgencia). Consiste en un moteado radiotransparente, como migajas, diseminado por el abdomen. Representa la densidad agua de la grasa hidrolizada y saponificada en las zonas de esteatonecrosis superpuesta a la densidad radiológica de la grasa normal (287, 342, 353).

También pueden observarse en la placa simple los desplazamientos del aire contenido en estómago o intestino, provocados por el crecimiento de una masa pancreática inflamatoria (flemón, pseudoquiste o absceso). Pero esto se aprecia mucho mejor en las exploraciones con papilla de bario, cuya realización es poco recomendable durante el episodio agudo.

De todo lo expuesto anteriormente se deduce que, aún cuando no existen signos radiológicos de PA, el examen radiográfico del abdomen sin contraste y en diversas proyecciones (ortostatismo, decúbito supino o prono y decúbito lateral con

rayo horizontal) es una exploración ineludible ante la simple sospecha de PA y durante la posterior evolución de la enfermedad.

E.- TECNICAS ESPECIALES DE EXAMEN MORFOLOGICO

En la actualidad las técnicas con mayor predicamento son: ultrasonografía, TAC, ERCP y en casos muy seleccionados, la arteriografía selectiva (29, 20 ,65 ,177).

a) Ultrasonografía. Constituye la técnica más inocua de diagnóstico radiográfico y puede utilizarse repetidamente en la valoración del curso de las pancreatitis crónicas. Utilizando aparatos biestables, raramente se consigue la visualización del páncreas normal, debido a las variaciones de tamaño, forma y posición pancreáticas y a la producción de numerosos ecos internos a causa de la inhomogeneidad histológica y a la estructura fibrosa que dificulta su separación de estructuras vecinas. Este inconveniente se supera con los aparatos con escala de grises que permiten la valoración de la glándula normal en el 80-90% de los casos (2 , 92 , 94 , 110,169,265 ,305). La localización del páncreas se basa en la localización de estructuras adyacentes, la cabeza pancreática queda situada delante de la vena cava inferior y detrás de la cara posterior del hígado; cuerpo y cola aparecen anteriores a la aorta y vasos mesentéricos superiores, llegando hasta el hilio renal izquierdo. La cola se visualiza mejor

realizando la exploración en decúbito prono. Raramente un solo barrido permite la visualización de todo el órgano, ya que su eje mayor es oblicuo en la mayor parte de los casos. El relleno de la cavidad gástrica y duodenal con agua o líquido favorece la localización ecográfica del páncreas (2 , 92 , 94 , 110 , 169 , 265, 305).

En el caso de pancreatitis crónica suele verse una glándula pequeña muy ecodensa, con numerosos ecos internos de gran intensidad, que reflejan el endurecimiento fibrótico causado por la inflamación prolongada y por la presencia de calcificaciones (184). En algunos casos es posible determinar la presencia de conductos pancreáticos dilatados. Es una técnica de gran fiabilidad en el diagnóstico de pseudoquistes, que aparecen como masas sonosilentes con un refuerzo periférico de ecos, sin embargo, esta imagen ultrasonográfica de PC, en ocasiones, se distingue con gran dificultad del carcinoma de páncreas, a favor de la cual está la presencia de un árbol o vesícula biliar dilatadas, o aún mejor, la presencia de metástasis hepáticas (6 , 97 , 147 , 207 , 370).

Una de las mayores ventajas de esta técnica es la posibilidad de combinar cortes axiales con longitudinales, lo que facilita la diferenciación entre masa pancreática y riñón en herradura, adenopatías retroperitoneales, etc. La fiabilidad de la técnica en manos expertas alcanza el 90% en la diferenciación entre ictericia obstructiva o no obstructiva, 75% en las pancreatitis

crónicas y 85% en las neoplasias del páncreas (6 , 97 ,207); además es un método básico en la realización de biopsia percutánea del páncreas (335).

b) Tomografía axial computerizada TAC). Ofrece también la ventaja de no ser una técnica invasiva. Con los aparatos antiguos de largo tiempo de exposición, la calidad de imagen estaba comprometida por los movimientos respiratorios, peristálticos, musculares y vasculares. Este inconveniente ha quedado subsanado con las modernas máquinas de tiempo corto (Pts 5 seg.), con lo que se evita la administración de anticolinérgicos y mejora la nitidez de la imagen (265,341 ,343 ,385).

Con imágenes en decúbito supino y lateral derecho para separar la cabeza del páncreas del marco duodenal, la glándula normal aparece como una densidad uniforme, de forma variable, de menor coeficiente que el hígado, por delante de los planos grasos retroperitoneales, vena cava inferior, aorta y arteria mesentérica superior. Es muy importante identificar la arteria mesentérica superior, puesto que el cuerpo del páncreas está inmediatamente por delante y permite que la tercera porción del duodeno, que puede simularle, dé lugar a confusiones, ya que ésta tercera porción se encuentra detrás de la arteria mesentérica superior entre ella, y en la aorta. Naturalmente se puede dar contraste para facilitar el reconocimiento. La administración de contraste oral e i.v. permite reconocer estómago, marco duodenal y riñones. El tamaño normal del páncreas es necesario apreciarlo en todo el

conjunto glandular y en líneas generales, varía entre $1/2$ a $2/3$ para cuerpo y cola y $2/3$ a 1 con respecto al cuerpo vertebral del plano visualizado. La toma de planos sucesivos permite realizar un buen estudio de la totalidad de la glándula. En individuos delgados, la menor cantidad de grasa peripancreática es responsable de una mayor dificultad en la distinción del páncreas y los tejidos circundantes.

En la pancreatitis crónica aparte de las calcificaciones, tiene también importancia, como estas están situadas y, en ocasiones, se ve un marco más o menos completo de calcificaciones alrededor de la masa inflamatoria. Hay que tener en cuenta por otro lado, a) que cuando existan áreas focales de engrosamiento en una pancreatitis puede confundirse con un carcinoma y b) el carcinoma pancreático se manifiesta de la misma manera, ya que no hay diferencias en el coeficiente de atenuación entre el carcinoma pancreático y el parénquima normal (isodensidad).

El TAC ha venido a ser junto con la ultrasonografía, la técnica más fiable para el diagnóstico diferencial entre carcinoma y pancreatitis crónica. Se consideran signos directores de carcinoma pancreático: 1) presencia de masa localizada de contorno irregular, con zonas de menor densidad correspondientes a necrosis y pseudoquistes y áreas de densitometría elevada correspondientes a calcificaciones. 2) Aumento difuso del área pancreática con configuración anormal. 3) Invasión de estructuras vecinas y planos grasos adyacentes, aceptándose el caso como in-

operable en esta situación. En algunos casos aparece adema por pancreatitis asociada, lo que incrementa la dificultad del diagnóstico diferencial. Se consideran como signos indirectos de pancreatitis la dilatación de la vesícula o de las vías biliares, metástasis hepáticas (se manifiestan como zonas de atenuación de densidad) y adenopatías vecinas, y, sobre todo, el atrapamiento arterial, en particular el de la arteria mesentérica superior. En general, las pancreatitis crónica se manifiestan como atrofia glandular con aumento de la densitometria por la fibrosis y, con mayor frecuencia, se observan pseudoquistes y calcificaciones que en las neoplasias (329, 340, 341, 343, 385).

La eficacia del TAC en el diagnóstico de las pancreatitis oscila entre el 70-80%, estimandose del 87% para el carcinoma de páncreas. De estas cifras se deduce, y en ese sentido se señala por la literatura, que el TAC ofrece mayor seguridad diagnóstica en el cáncer de páncreas que en las pancreatitis, parece tener menos falsos negativos en las neoplasias, pseudoquistes y visualización de la glándula normal que la ultrasonografía, sin embargo, es diez veces más caro y menos inocuo, diferenciando peor las ictericias obstructivas de las parenquimatosas (91, 120, 225, 383, 384, 387).

c) Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP).

Es la visualización con medio de contraste radiopaco de los conductos pancreáticos y del árbol biliar mediante cateterismo de la papila de Vater a través de fibroendoscopia con visión

lateral.

La cantidad de contraste inyectado no debe ser superior a 2-4 ml. para el conducto pancreático normal y sus ramificaciones, y a 10-20 ml. para la vía biliar. Un exceso de contraste facilita la infección retrógrada, en presencia de obstrucción, e incluso de pancreatitis por irritación directa del material iodado. Una vez canalizada la papila se retira el endoscopio y se realizan radiografías en diferentes proyecciones (32 , 280 , 54 , 198 , 286 , 313).

Un elevado porcentaje de pacientes presentan elevaciones de la amilasemia en las 24 horas siguientes a la exploración. Complicaciones más graves incluyen: dolor abdominal irradiado a espalda en caso de acinarización por exceso de contraste que exige interrupción del estudio, pancreatitis aguda el 1%, algunas veces mortal, infección pancreática o biliar, sobre todo en los casos de obstrucción y pseudoquistes, sepsis, lesión del tubo digestivo y vías pancreatobiliares por el fibroscopio y reacción medicamentosa.

El pancreatograma presenta variaciones normales del conducto principal y de sus ramas. En cerca del 90% de los casos el principal conducto de drenaje pancreático es el conducto de Wirsung comunicándose casi siempre con el de Santorini. El calibre normal a nivel de la cabeza es de 3-4 mm y la falta de estrechamiento o idalteración distal es siempre patológico, con

excepción de las edades avanzadas en las que el conducto puede llegar a 7-8 mm normalmente.

En pacientes con pancreatitis crónicas aparece un notable aumento de la fase capilar y venosa con irregularidad del contorno arterial en las ramas intrapancreáticas. La técnica entraña un 1% de complicaciones entre las cuales se encuentran hemorragia, trombosis arterial, hematomas, embolia y reacción anafiláctica (91,120 ,141 ,146 ,225 ,384 ,387)

Estudio histológico.

En la actualidad es posible obtener tejido pancreático fuera del acto operatorio mediante la biopsia trancutánea. La técnica se basa en la punción con aguja de aspiración tipo Menghini o Chiva, con control mediante el TAC o la ultrasonografía. El desarrollo de la técnica es reciente y se carece de series numerosas y suficientemente amplias para juzgar el papel que puede desempeñar en el manejo de estos enfermos.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

Como ya dijimos en el primer capítulo de la introducción, el diagnóstico de la pancreatitis aguda es fundamentalmente clínico, sin que exista rasgo patognomónico alguno. El laboratorio y la radiología son de gran ayuda para confirmar la sospecha clínica y excluir otros procesos que pueden originar un cuadro semejante, pero tampoco pueden ofrecer una prueba diagnóstica

específica. Sin duda la de mayor valor es la determinación de amilasa, con las limitaciones que ya hemos expuesto anteriormente (pag. 145).

Por todo ello es fundamental para el diagnóstico de la enfermedad sospechar su existencia ante todo caso de dolor en el piso superior del abdomen, sobre todo cuando se instaura en sujetos con antecedentes de alcoholismo o litiasis biliar, o bien en obesos tras una comilona (138).

También conviene pensar en la pancreatitis aguda ante casos de shock o anuria con dolor abdominal, en los operados de estómago, duodeno o vías biliares que presentan fiebre, dolor abdominal y trastornos circulatorios, así como en sujetos con clínica de infarto de miocardio (5).

En la mayoría de los casos el cuadro clínico típico de dolor abdominal con cifras elevadas de amilasa, unido a la existencia de hipocalcemia, alteraciones pleuropulmonares o electrocardiográficas, en ausencia de neumoperitoneo o ileo mecánico, hacen fácil el diagnóstico de pancreatitis aguda.

Sin embargo las dificultades diagnósticas de esta enfermedad tienen algunas características secuenciales. Así en las primeras dos o tres horas se plantea el diagnóstico diferencial con la colecistitis aguda. En cambio a las seis u ocho horas de evolución el cuadro se parece más a la úlcera péptica perforada por la extensión de los signos de irritación

peritoneal. Finalmente cuando el íleo paralítico se ha establecido el proceso recuerda a la obstrucción intestinal (357).

Es importante recordar además que el menos un 5% de pacientes con pancreatitis aguda no presentan dolor abdominal en ningún momento, y que en otro 5% no se observan elevaciones de la amilasemia durante el proceso. Así se explica que Trapnell (357) en 590 casos sólo pudo realizar el diagnóstico clínico en un 70% de los enfermos, mientras que en el 24% fué preciso recurrir a la laparotomía y en el restante 6% el diagnóstico se hizo en la sala de autopsias.

Un problema frecuente es saber cuando una colecistitis aguda se ha complicado con una pancreatitis. Es difícil establecer clínicamente la separación, puede ser un cambio en las características del dolor o tan sólo una intensificación de los síntomas, en esta situación puede ser de utilidad el aclaramiento renal de amilasa (pag.).

La obstrucción intestinal puede excluirse generalmente por ser el íleo de la pancreatitis aguda de carácter adinámico. La exclusión del infarto mesentérico puede resultar más difícil y la existencia de fibrilación auricular, cardiopatía, aterosclerosis o sangre en la deposición permiten sospecharlo (138).

No obstante, en cualquier caso de difícil diagnóstico diferencial será preciso recurrir a la laparotomía exploradora,

a la que ya haremos referencia más detallada al hablar del tratamiento quirúrgico (pag.). Aquí sólo mencionaremos que en la actualidad se acepta que la práctica de la misma no incrementa la gravedad de la pancreatitis, por lo cual debe ser realizada siempre que el diagnóstico diferencial con la perforación ulcerosa, la obstrucción intestinal o el infarto mesentérico no sean posibles clínicamente (5 , 99 ,253).

CAPITULO VIII.

"P.aguda: complicaciones, pronóstico y mortalidad".

COMPLICACIONES:

El conocimiento de las complicaciones de la PA es de extraordinaria importancia para la correcta asistencia a estos enfermos, ya que su aparición incrementa notablemente la gravedad de la enfermedad, pues son responsables de la mayoría de los fallecimientos (282). Precisamente por ello, la sospecha clínica y la búsqueda sistemática de las complicaciones más frecuentes, en cada fase de la evolución, reduce considerablemente la mortalidad de la pancreatitis, pues permite realizar un diagnóstico y tratamiento precoz de cada una de ellas.

El tipo y frecuencia de estas complicaciones varía notablemente en la literatura, en primer lugar porque el criterio para considerar como complicación una determinada alteración es arbitrario. En segundo término porque hay publicados muy pocos estudios sistemáticos, prospectivos, sobre este tema. La mayoría de las publicaciones se limitan a comunicar algunos casos aislados de una determinada complicación.

En la tabla IX, recogemos las principales complicaciones de la PA según diversos autores. El estudio más importante sobre este tema es el de Trapnell (357), quien recoge las complicaciones acaecidas en 590 enfermos de pancreatitis aguda y analiza la mortalidad de cada una de ellas. Distingue este autor (356) las causas de muerte precoz (1ª y 2ª semana), la más frecuente, de las causas de muerte tardía (3ª a 5ª semana). En-

T A B L A : IX

PRINCIPALES COMPLICACIONES DE LA PANCREATITIS AGUDA

Según Ammann (5):

Shock irreversible
 Insuficiencia cardíaca
 Insuficiencia respiratoria
 Insuficiencia renal aguda
 Hemorragia gastrointestinal masiva
 Pseudoquiste y absceso
 Septicemia
 Diabetes mellitus y coma hiperosmolar
 Esteatonecrosis subcutánea y osteoarticular
 Trombosis mesentérica

Según Trapnell (357) en 590 casos:

<u>Complicación:</u>	<u>Incidencia:</u>	<u>Mortalidad:</u>
Absceso	5.2%	55%
Pseudoquiste	3.0%	28%
Hematemesis	1.7%	80%
Ileo duodenal	1.7%	40%
Eventración	1.5%	22%
Psicosis tóxica	1.3%	12%
Otras	1.1%	43%

cuentra así que de los 590 pacientes fallecieron 76 (13% de mortalidad), de los cuales el 75% murieron durante las dos primeras semanas, mientras el 25% restante falleció entre la 3ª a 5ª semana de evolución .

Las alteraciones encontradas en la autopsia de los casos fallecidos durante las dos primeras semanas de enfermedad consistieron, fundamentalmente, en edema pancreático con focos aislados de hemorragia, lo cual no pareció motivo suficiente para explicar el fallecimiento, que en cambio sí pudo justificarse por alguna complicación precoz.

Por el contrario, entre el 25% de pacientes fallecidos tardíamente , la autopsia sí demostró claramente la existencia de necrosis y supuración del páncreas y tejidos peripancreáticos, lo cual se aceptó como causa fundamental de la muerte.

Basándonos en estos conceptos de Trapnell (356) intentaremos resumir a continuación las principales complicaciones de la PA, dividiéndolas en precoces y tardías.

A) COMPLICACIONES PRECOCES:

1.- Shock: es la causa más importante de mortalidad precoz en la PA y por ello debe considerarse como su complicación más temible, aunque al mismo tiempo sea la más fácil de evitar , se se realiza una adecuada reposición de fluidos. Pues, como ya dijimos en el capítulo anterior, la hipovolemia es el principal

factor responsable del shock de la pancreatitis. No obstante es indudable que la "toxemia", producida por acción de los fermentos pancreáticos activados y circulantes sobre los elementos de la sangre y los tejidos, juega un papel importante en la patogenia del shock (5).

2.- Insuficiencia respiratoria: la existencia de insuficiencia respiratoria, traducida por hipoxemia arterial leve, es relativamente frecuente en la PA pero no suele ocasionar problemas pues a menudo se mantiene subclínica (281). Sin embargo la insuficiencia respiratoria severa es una de las complicaciones más graves que pueden ocurrir en esta enfermedad, ya que se acompaña de una elevada mortalidad. Esta grave alteración puede aparecer al final de la primera semana de evolución, casi siempre en pancreatitis necróticas (5) y hasta hace unos años no se la había prestado la atención que merece. La aplicación de las técnicas de vigilancia intensiva a los enfermos de pancreatitis ha permitido profundizar en la fisiopatología de esta complicación.

Así, Ranson (283), realizó gasometrias arteriales seriadas durante las primeras 48 horas de evolución en 85 casos de PA, encontrando una presión parcial de oxígeno inferior a 76mm Hg en 59 casos (69%). Según el mismo autor, la hipoxemia fué inferior a 71mm Hg en 52% de los 85 enfermos, la mayoría de los cuales presentaron signos de hiperventilación con taquipnea y alcalosis respiratoria moderada. En realidad este tipo de in-

insuficiencia respiratoria es prácticamente subclínica y sólo en un 10% de estos casos hay signos radiológicos de afectación pleuropulmonar.

Más recientemente Murphy y cols (238) han determinado diariamente los gases en sangre arterial de 129 casos de PA, que respiraban aire ambiente, encontrando hipoxemia severa (paO_2 menor de 60 mm Hg) en 56 (43%), moderada (paO_2 entre 60 y 70 mm Hg) en 40 (31%) y leve o insignificante (paO_2 entre 70 y 76 mmHg) en 33 pacientes (26%).

La hipoxemia precoz, cuya frecuencia era hasta ahora insospechada, no indica un mal pronóstico, pues la mortalidad es semejante en estos enfermos y en los que tienen una presión parcial de O_2 normal. Si la pancreatitis evoluciona satisfactoriamente, la hipoxemia precoz desaparece hacia el 5º o 7º día del tratamiento sin precisar nada más que la simple oxigenoterapia.

Por el contrario cuando aparecen alteraciones respiratorias clínicamente detectables, es decir insuficiencia respiratoria evidente y alteraciones pleuropulmonares, la PA debe considerarse grave y el pronóstico muy sombrío. Así, en la serie de Ranson (283), el 76% de los enfermos con complicaciones respiratorias clínicas o radiológicamente detectables precisaron cuidados intensivos o ventilación asistida durante una semana, y el 39% fallecieron. De igual forma en estos enfermos se observó una relación directa entre las alteraciones respiratorias y la

existencia de hipocalcemia, hipovolemia y edad avanzada, lo cual confirma la gravedad de todos estos signos.

En la serie de Murphy (238) la mortalidad fué notablemente inferior: 7.5% en los casos con hipoxia moderada y 14.3% en los pacientes con hipoxemia severa.

El cuadro de insuficiencia respiratoria severa de la PA consiste generalmente en la aparición de disnea o hipoxemia arterial inferior a 60 mm Hg, que no se corrigen por la administración de oxígeno mediante mascarilla o catéter nasal, por lo cual suelen requerir intubación y ventilación asistida con presión positiva al final de la espiración con flujo de oxígeno muy elevado. Esta situación se conoce también entre los intensivistas como "distress respiratorio del adulto" y "edema pulmonar agudo no cardíaco" (155). Sin embargo no es algo específico de la PA, ya que puede aparecer en el postoperatorio de otros procesos (192). En realidad se trata de un síndrome en el cual intervienen los siguientes factores: aumento de permeabilidad capilar pulmonar con edema intersticial primero y alveolar después, colapso de alveolos por disminución de la tensión superficial como consecuencia de la alteración del surfactante. Estas alteraciones originan un trastorno de la difusión gaseosa y un efecto shunt veno-arterial por la existencia de alveolos bien perfundidos pero mal ventilados. La suma de ambas alteraciones explica la hipoxemia arterial no susceptible de corrección mediante oxigenoterapia simple. Así, Murphy (238) observó en

cuarenta casos de pancreatitis aguda detalladamente estudiadas, que la hipoxemia se debía a efectos shunt y este oscilaba entre 8 y 28% del volumen minuto cardíaco.

La mortalidad de las pancreatitis con este síndrome puede ser muy alta, en la serie de Grange Davies (155) alcanza el 100%.

La patogenia de las complicaciones respiratorias de la PA ya fué expuesta en el capítulo anterior. Unicamente interesa resaltar que el llamado "edema agudo de pulmón no cardiógeno" se detecta fundamentalmente en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, a los que se infunden grandes cantidades de líquido en las primeras horas. Esto se comprueba por la relación directa que existe entre la magnitud del "secuestro de fluidos" (balance hídrico positivo) y la presentación de esta complicación. Lo cual puede atribuirse a la mayor gravedad de los enfermos sometidos a este régimen, pero no hay que desdeñar la posibilidad de que exista una verdadera insuficiencia cardíaca, motivada por la sobrecarga de volumen y la intervención del factor depresor del miocardio (MDF), del que ya hemos hablado con anterioridad (Capítulo IV).

3.- Insuficiencia renal: en la PA puede aparecer franca insuficiencia renal, debida a necrosis tubular (5). La aparición del fracaso renal agudo incrementa extraordinariamente la mortalidad de la pancreatitis (346) y suele atribuirse a hipo-

tensión, alteraciones del volúmen sanguíneo circulante y posiblemente a paso a la circulación de algunos fermentos pancreáticos activados (coagulación intravascular).

Sin embargo la presentación de oliguria y uremia de causa prerrenal es más frecuente que el fracaso renal agudo, y suele obedecer a la adecuada reposición de líquidos (357), lo cual demuestra su estrecha relación con la hipovolemia.

En una serie de 100 pacientes con PA, Ranson (282) observó un 10% de casos con insuficiencia renal de los que fallecieron la mayoría (60%). Sin embargo la causa de muerte no fué exclusivamente el fracaso renal sino el conjunto de alteraciones sufridas. Por ello considera este autor que el aumento del nitrógeno uréico durante las primeras 48 horas de tratamiento debe ser considerado un signo de grave pronóstico.

4.- Delirio pancreático: en el curso de la PA pueden aparecer alteraciones mentales, generalmente son más frecuentes en alcohólicos (delirium tremens) pero también pueden presentarse en pacientes sin historia previa de alteraciones mentales ni hábito etílico.

El cuadro consiste generalmente en un episodio de confusión mental, que aparece 48 o 72 horas después de iniciada la pancreatitis, de forma brusca y a menudo por la noche. El enfermo suele presentar desorientación con alucinaciones visuales y

a veces acústicas que le provocan inquietud. Todo esto da lugar a una situación de forcejeo y agitación psicomotriz que complica extraordinariamente el manejo del enfermo, cuyo control resulta difícil durante 3 ó 4 días, pasado este periodo el paciente suele tranquilizarse espontáneamente y volverse colaborador (357).

Trapnell (359) considera este cuadro como una psicosis tóxica, que no deja secuelas ni predispone a otras alteraciones mentales. En la práctica el cuadro es muy similar al delirium tremens de los alcohólicos, siendo a menudo indistinguible y sólo resulta sospechoso cuando aparece en un abstemio.

No obstante ya en 1941 Rothermich (297) describió la llamada encefalopatía pancreática, cuadro similar al referido pero con un sustrato anatomopatológico consistente en desmielinización lipolítica del sistema nervioso central (327). Posiblemente la psicosis tóxica de la pancreatitis aguda sea una forma menor de la encefalopatía pancreática. Según Benos (27), quien ha revisado este problema recientemente, además del cuadro ya descrito de alucinaciones, delirio y agitación, pueden aparecer también: signos meníngeos, convulsiones, movimientos coreotetósicos, nistagmus, hipertonia muscular semejante a la rigidez de descerebración e incluso coma.

El EEG se encuentra casi siempre alterado pero con cambios inespecíficos consistentes en ondas lentas, que traducen el sufrimiento cerebral difuso. El LCR suele ser normal

o a lo sumo presenta aumentos ligeros de células y proteínas.

La frecuencia del delirio pancreático es muy variable en las diversas series, entre 4 y 53% de las PA, Trapnell (357) lo encuentra sólomente en 8 de sus 590 casos (1.3%).

Los estudios necrópsicos han demostrado diversas alteraciones, la más constante son los focos de desmielinización que afectan preferentemente a la sustancia gris con cromatolisis. Pero pueden encontrarse hemorragias petequiales, focos de encefalomalacia, gliosis hipertrófica e incluso embolias grasas intravasculares (27).

Con respecto a la patogenia del delirio pancreático se han barajado numerosas hipótesis: alcohol, uremia, hipocalcemia, disturbio hidroelectrolítico, hipoxemia, isquemia cerebral, aterosclerosis, etc, cada una de las cuales sin duda permite explicar algunos casos aislados. Pero naturalmente se piensa que la encefalopatía pancreática es debida a la acción de los fermentos pancreáticos.

Así Vogel provocó encefalopatía en el animal de experimentación al inyectar en la circulación tripsina y lipasa. Pudo observar que la lipasa produce desmielinización focal y gliosis moderada, así mismo puede ocasionar destrucción neuronal con reacción inflamatoria de grado y extensión variable.

El problema más frecuente es la diferenciación entre el

delirio pancreático y el delirium tremens de los alcohólicos con pancreatitis, que clínicamente resulta imposible. Desde hace poco tiempo Estrada y cols (118), investigan la existencia de elevación de la lipasa en el LCR de estos enfermos, lo cual pudiera ser útil para resolver este problema.

5.- Diabetes: durante el episodio agudo de pancreatitis es corriente que exista una cierta disminución de la tolerancia a los carbohidratos, pero la diabetes mellitus francamente desarrollada es más bien una complicación tardía de la enfermedad. Así, Herrera (179) al revisar una serie de 38 PA vistas en la Fundación Jiménez Díaz, encuentra intolerancia a los carbohidratos en el 50% (21% diabetes química y 29% diabetes clínica), de los que en sólo 15% la alteración había desaparecido tras la curación clínica de la PA.

Por otra parte los sujetos con diabetes previa pueden presentar coma diabético asociado a la pancreatitis aguda (5). Incluso es llamativa la observación de Halmos (114), quien afirma que un 20% de los casos de coma diabético hiperosmolar, no cetoacidótico, comienzan tras una pancreatitis aguda. Así mismo, la amilasa sérica puede estar elevada en pacientes con coma diabético que posteriormente no presentan signos de pancreatitis aguda en la autopsia (124).

Pero independientemente de estas situaciones, la ins-
tauración de un coma diabético cetoacidótico en el curso de

una pancreatitis aguda, en un paciente que previamente no era diabético, supone naturalmente que se ha producido una gravísima destrucción del páncreas, incluídos los islotes de Langerhans.

B) COMPLICACIONES TARDIAS:

1.- Masas pancreáticas inflamatorias: bajo este epígrafe incluiremos el estudio de las diversas masas abdominales que pueden surgir tras un episodio agudo de pancreatitis. El principal problema que se plantea es el conceptual, pues existe la tendencia de considerar como pseudoquiste toda tumoración abdominal que aparezca después de una pancreatitis, con lo cual se produce una disparidad entre la apreciación clínica y la confirmación quirúrgica o necrópsica, lo que hace confusa la interpretación de las estadísticas publicadas.

La naturaleza no siempre quística de estas masas y la posibilidad de su remisión espontánea (75), siempre negada por los cirujanos, ha podido ser precisada merced al progreso de las técnicas angiográficas y sobre todo a la generalización de la ultrasonografía abdominal. Gracias a esto el problema se ha clarificado notablemente y en la actualidad podemos distinguir, siguiendo a Warshaw (372), tres tipos fundamentales de masas inflamatorias subsiguientes a la pancreatitis: flemón, pseudoquiste y absceso. Cada una de ellas tiene peculiaridades clínicas y terapéuticas que es preciso conocer.

Flemón pancreático:

Se emplea el término de flemón para hacer referencia a una masa pancreática sólida, constituida por páncreas indurado y tejido retroperitoneal de la vecindad. El aumento de tamaño o hinchazón es debido a edema, infiltración por células inflamatorias y a cierto grado de necrosis tisular (372). Esta masa puede apreciarse por palpación pocos días después de iniciado el ataque agudo, habitualmente es dolorosa, está situada en epigastrio y suele acompañarse de otros signos de inflamación pancreática: fiebre, leucocitosis e hiperamilasemia.

La incidencia de flemones puede ser de hasta 18% en casos graves de pancreatitis; el empleo sistemático y precoz de la exploración gastroduodenal con bario permite detectar numerosos casos, en los que el ultrasonido puede diferenciar si su consistencia es sólida o líquida. Es importante resaltar que los flemones suelen resolverse espontáneamente en pocas semanas, después del tratamiento médico de la PA, siempre que se inicie con gran cautela la realimentación oral con dietas apropiadas y progresivas. El conocimiento de la existencia del flemón pancreático como entidad diferenciada permite evitar intentos infructuosos de drenar quirúrgicamente "pseudoquistes agudos" inexistentes (372). Por ello se ha denominado al flemón pancreático "tumefacción indolente del páncreas" o "pseudo-pseudoquiste" (113).

Por el contrario la persistencia de un flemón más de tres semanas, o el incremento de los signos inflamatorios, suele indicar la existencia de otra complicación: cálculo biliar impactado en la ampolla, pseudoquiste, absceso o recidiva de la pancreatitis por una dieta inadecuada. Es conveniente tener presente que los vasos que atraviesan el flemón pueden trombosarse y provocar necrosis del colon o del delgado (69).

Pseudoquiste pancreático:

El término pseudoquiste hace referencia a una colección líquida de restos tisulares necróticos, sangre parcialmente digerida ("vieja") y jugo pancreático, que han escurrido de la glándula lesionada. Inicialmente el pseudoquiste no tiene pared propia, de ahí su nombre, está limitado por tejidos y órganos vecinos. Además, el jugo pancreático del pseudoquiste contiene todos los enzimas pancreáticos en forma activa, es decir, conservando su capacidad lipo y proteolítica, y en concentración elevada. Así, el contenido de amilasa en el líquido del pseudoquiste es de hasta cincuenta veces el valor normal del suero, lo cual puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial. Aunque el contenido de bicarbonato es alto suele estar neutralizado por el exudado seroso, con lo cual el pH es normal (113). La potente actividad enzimática del jugo contenido en el pseudoquiste hace que éste pueda formar celdillas o acúmulos en la transcavidad de los epiplones o bien extenderse, disecando los tejidos circundantes, por el espacio retroperitoneal (372). En ocasiones

pueden abrirse camino hasta el mediastino (190), cuello (349) e incluso hasta la región inguinal (327).

Posteriormente se produce encapsulamiento gradual de este corrosivo líquido gracias a la reacción inflamatoria, que primero forma un tejido de granulación y después termina por construir una pared fibrosa firme, aunque puede reblandecerse en algunas zonas por la existencia de áreas de necrosis grasa o infección. Lo importante es resaltar la ausencia de endotelio secretor que permite diferenciarlo de los quistes verdaderos (113). Todo este proceso se conoce como "maduración del pseudoquiste", su conocimiento es fundamental para el tratamiento quirúrgico del mismo y han de transcurrir de cuatro a seis semanas antes de que se produzca (372,374).

El jugo pancreático del pseudoquiste es secretado por las células acinares del páncreas. Proviene del conducto pancreático principal, del que escurre a través de alguna pequeña rotura provocada por la necrosis del parénquima circundante. Esta comunicación entre el pseudoquiste y el conducto pancreático es difícil de localizar, pero puede demostrarse durante la intervención quirúrgica inyectando contraste a través del tubo de drenaje del quiste (113).

Todavía puede crecer el pseudoquiste después de la maduración, pues se produce un incremento de la presión oncótica en su interior, secundariamente a la digestión de los restos

tisulares en el contenidos, lo cual dá lugar a un flujo osmótico de líquido que provoca su hinchazón (372).

En el plano experimental Warren (374) consiguió provocar pseudoquistes en perros, para lo cual fué imprescindible crear primero una cavidad cerrada. Según Karlan para crear un pseudoquiste típico es necesario: una rotura del conducto pancreático que comunique con un espacio potencial, secreción pancreática con fermentos activados y, por último, obstrucción de la vía normal del drenaje pancreático. Estas condiciones se cumplen, después de la pancreatitis aguda humana, en el interior de la cápsula pancreática y en la transcavidad de los epiplones cuando el hiato de Winslow se encuentra obliterado por la inflamación (113).

Clinicamente el pseudoquiste pancreático se comporta como un proceso inflamatorio activo, con síntomas similares a los de la pancreatitis: dolor abdominal, vómitos y fiebre, leucocitosis e hiperamilasemia. El dolor puede aparecer o intensificarse sólo después de las comidas, e incluso no guardar relación con las mismas. En general la persistencia de síntomas de pancreatitis, junto a la aparición de una masa abdominal palpable, que comprime órganos vecinos, permite sospechar esta complicación (357).

Evolución del pseudoquiste: existe gran confusión sobre cual pueda ser la evolución natural de los pseudoquistes pan-

creáticos, seguramente por la imprecisa diferenciación entre flemon, pseudoquiste y absceso (113). Confusión que incluso hace difícil saber la incidencia real de pseudoquistes tras el episodio agudo de pancreatitis. Esta incidencia parece que oscila entre 3 y 25% de los casos de PA, según la serie y el método de detección empleado. Pero la mayoría de los datos publicados se refieren a pseudoquistes complicados, ignorándose según Warshaw (372) cuantos pseudoquistes asintomáticos pasan desapercibidos.

En la actualidad el empleo combinado de ultrasonidos y colangiopancreatografía retrógrada, mediante endoscopia, ha permitido aumentar el número de casos detectados de pseudoquistes únicos, múltiples y multiloculares. Con los métodos citados Imrie (189) ha encontrado un 20% de pseudoquistes entre 190 enfermos con pancreatitis aguda. Este porcentaje es muy superior al 3% que habían señalado otros autores (109).

Los métodos ultrasónicos también han permitido aclarar la vieja cuestión de si los pseudoquistes pueden o no, resolverse espontáneamente. Así, Bradley (41) pudo predecir, mediante ecografía preoperatoria, los hallazgos quirúrgicos de formaciones quísticas o tejido sólido edematoso en el 97% de 35 casos de pancreatitis con masa abdominal. En un estudio posterior, este mismo autor (42) demostró la posibilidad, siempre discutida, de resolución espontánea en 5 casos de pseudoquiste previamente diagnosticados con ayuda ultrasonidos, radiología y por la clínica. Bradley cree que la desaparición espontánea de un pseudo-

quiste puede explicarse, además de por perforación como veremos más adelante, por drenaje a través del conducto pancreático, siempre que desaparezca temporalmente la obstrucción previa del mismo. Comunicaciones posteriores (110) señalan la posibilidad de resolución espontánea hasta un 20 - 40% de los pseudoquistes previamente diagnosticados por ultrasonografía.

Además de los síntomas mencionados anteriormente, los pseudoquistes pueden dar lugar a otras manifestaciones. Así, los que asientan en la cabeza del páncreas ocasionan con frecuencia ictericia obstructiva y obstrucción duodenal por compresión mecánica del coledoco y duodeno, respectivamente. Pueden perforarse en cavidad peritoneal dando lugar a peritonitis, en forma similar a la perforación de un ulcus péptico, o bien un cuadro de ascitis masiva rebelde a los lavados peritoneales (256).

La perforación de un pseudoquiste en colédoco, duodeno o colon transverso, suele acompañarse además, de hemorragia grave por erosión de una arteria importante, la cual puede verter su sangre al interior del pseudoquiste. Así mismo puede disecar el bazo, romper la arteria esplénica o provocar su trombosis y la de la porta, esto último puede ser causa de hiperesplenismo y varices esofágicas (372). Por último la infección secundaria transforma el pseudoquiste en absceso.

Absceso pancreático:

Los abscesos pancreáticos son colecciones de pus y

tejido necrótico localizadas en el parénquima pancreático, o que se han propagado fuera del mismo hacia la transcavidad de los epiplones y a lo largo de los planos retroperitoneales. Se producen a consecuencia de infección secundaria del tejido retroperitoneal y del páncreas necrosado. La infección secundaria de un pseudoquiste transforma este en un absceso (372).

Existen diversas teorías sobre la patogenia de la infección bacteriana según las cuales la contaminación se produce a partir de la bilis infectada, diseminación hematógena, a través de los linfáticos desde la vesícula biliar o el colon, o por vía transmural desde el colon transverso. No es raro encontrar múltiples gérmenes en el pus de estos abscesos, predominando claramente los gérmenes entéricos gramnegativos y anaerobios.

En una amplia revisión de más de mil casos de pancreatitis, atendidos durante 11 años en un Hospital General, Grave (154) encontró 20 casos de absceso pancreático. Los que los gérmenes cultivados fueron: colibacilo, klebsiella, aerobacter, bacterioides subtilis, pseudomona aeruginosa, estreptococo anaerobio y enterococo. Es importante señalar que en todos los casos el enfermo había sido previamente tratado con alguno de los siguientes antibióticos: penicilina, ampicilina, clindamicina, gentamicina, kanamicina y cloramfenicol, sin conseguir evitar la infección.

Se producen abscesos en cerca del 4% de las pancreatitis según Warsaw (371) y la frecuencia es del 1 al 5% de los casos para Mason (230), pero la incidencia es superior en las pancreatitis graves hasta el punto de encontrar abscesos en 50 a 70% de los casos mortales (376). La mayoría de los abscesos se localizan en el lugar de mayor necrosis tisular, por lo que asientan fundamentalmente en el páncreas y en la transcavidad de los epiplones, donde escurren las secreciones y detritus pancreáticos. Desde este punto la infección puede propagarse al espacio subfrénico izquierdo o abrirse camino por el espacio retroperitoneal hasta mediastino, mesocolon transversal, mesenterio del intestino delgado, psoas, pelvis menor. e incluso atravesar el conducto inguinal y perforar el escroto (338,376).

Desde el punto de vista clínico los abscesos son generalmente complicaciones más tardías que los flemones y pseudoquistes, incluso pueden ser consecuencia de la infección de aquellos. Suelen manifestarse por un empeoramiento del enfermo hacia la tercera semana de convalecencia, con dolor abdominal, náuseas, vómitos, postración y fiebre elevada en forma de agujas. En la mayoría de los pacientes se aprecia por palpación una masa abdominal. Existe leucocitosis de 15 a 20.000 y el hemocultivo puede ser positivo (357), éste último dato es de capital importancia para diferenciar el absceso del pseudoquiste estéril. Frecuentemente el absceso se acompaña de alteraciones radiológicas en el tórax y en la radiografía simple del abdomen, como ya describimos en el capítulo anterior. La exploración gastroduo-

denal y el enema opaco, así como la ultrasonografía abdominal muestran signos semejantes a los del pseudoquiste; la única diferencia es la positividad del hemocultivo y la evolución fatal del absceso.

Efectivamente, el absceso pancreático no drenado busca la salida espontánea, lo cual se produce por perforación a una víscera hueca, cavidad peritoneal o por fístula cutánea al exterior. De esta manera se producen fístulas que comunican con estómago, duodeno, intestino delgado, espacio pleural y cavidad peritoneal libre. Quizá el punto más frecuente en que fistulizan los abscesos pancreáticos sea el colon transversal a nivel de la flexura esplénica (230).

En este sentido es ilustrativo el caso comunicado por Henderson (178) de una mujer que fué diagnosticada de pancreatitis aguda hemorrágica por laparotomía. A los nueve meses de la operación presentó un pseudoquiste de páncreas, el cual fué drenado mediante cistogastrostomía. Tres semanas después de la última intervención apareció un cuadro séptico muy grave y al realizar un enema de bario se observó el escape del contraste por la flexura esplénica, con paso a una cavidad que a su vez comunicaba con el intestino delgado. Por drenaje quirúrgico se obtuvieron 400 ml de pus amarillento y el enema realizado a las pocas semanas fué normal.

Estas perforaciones suelen acompañarse de hemorragia

masiva por erosión de una arteria importante: esplénica, gastroduodenal o gastroepiploica, o por ulceraciones del estómago, duodeno o colon transverso (338). La perforación a la cavidad peritoneal es casi siempre mortal y la perforación a la cavidad torácica puede dar lugar a un empiema o una fístula pancreático-bronco-pleural (372). Debe sospecharse la fistulización de un absceso cuando en el curso de la pancreatitis se produce bruscamente la desaparición de la masa pancreática, o bien cuando aparece una hemorragia gastrointestinal importante (230).

Un dato que conviene tener presente es que, según Warshaw (372) los abscesos pancreáticos tienden a ser múltiples y recurrentes. Si tras el drenaje quirúrgico persiste el cuadro séptico debe sospecharse la recurrencia del absceso y reexplorar quirúrgicamente cuanto antes al paciente. A veces esta recurrencia no es más que la manifestación de un absceso de otra localización que no fué drenado. Los abscesos empeoran con el tiempo, deben drenarse cuando son diagnosticados ya que sin operación es rara la supervivencia, pues el enfermo suele fallecer por hemorragia o sepsis (113).

Mason (230) considera que la mortalidad del absceso pancreático, con o sin fistulización espontánea, es prácticamente del 100% si no se realiza el drenaje quirúrgico. La fistulización espontánea no elimina por tanto la necesidad del drenaje quirúrgico.

En la serie de Grave (154) la mortalidad tras el drenaje quirúrgico fué de 20%, siendo más elevada en los abscesos pancreáticos postquirúrgicos que en los primarios. Estos porcentajes de mortalidad son muy inferiores a los señalados por otros autores pero no indican una menor gravedad de los casos tratados, sino unos mejores cuidados postoperatorios, ya que la mayoría de estos enfermos necesitaron una prolongada manifestación (dos meses) después del drenaje. Los casos fallecidos lo fueron por insuficiencia renal, respiratoria o hepática secundarias a sepsis prolongada.

Diagnóstico diferencial de las masas abdominales surgidas después de la pancreatitis aguda:

Como ya hemos visto, la aparición de una tumoración abdominal en el curso de la pancreatitis aguda o después de la misma no indica necesariamente la existencia de un pseudoquiste pancreático, pues también puede ser un flemón o un absceso.

La necesidad de diferenciarlos radica en que la evolución y el tratamiento de cada una de estas masas es distinta. El flemón es el de aparición más precoz y suele reabsorberse espontáneamente con el tratamiento médico de la pancreatitis. El pseudoquiste precisa drenaje quirúrgico pero antes es preciso dejar transcurrir unas 4 a 6 semanas para que se produzca la "maduración" y sea posible hacer un drenaje interno. Finalmente, el absceso es el de aparición más tardía pero ante él no es posi-

ble demorar la intervención quirúrgica, siendo necesario el drenaje en cuanto es diagnosticado (113,372).

El estudio radiológico del estómago, duodeno y colon con bario permite precisar el tamaño y situación de las masas pancreáticas en 70 a 80% de los pacientes que las presentan, aunque no su naturaleza. Algunos signos como irritabilidad y espasmo del duodeno, o edema de los pliegues mucosos gástricos y duodenales, son inespecíficos y sólo traducen la vecindad de la inflamación del páncreas (43). El "signo de la papila", defecto de replección en curvatura menor del marco duodenal, está producido por el engrosamiento por edema o inflamación de la papila de Vater y no guarda relación con las masas pancreáticas (342).

La masa comprime y empuja el estómago y duodeno en distintas direcciones, según el punto donde se localicen. Las masas que asientan en la cabeza del páncreas abren en marco duodenal y comprimen el antro gástrico, donde ocasionan el signo del "cojinete" o "almohadilla" (342). Las del cuerpo del páncreas pueden comprimir el estómago en curvatura mayor o menor, pero siempre desplazándolo de abajo hacia arriba y de atrás hacia delante. Por último, las que se localizan en la cola del páncreas suelen provocar una muesca en la parte alta de la curvatura mayor gástrica (113).

El empleo de la duodenografía hipotónica puede facili-

tar la apreciación de estos signos. Igualmente es conveniente realizar un enema opaco para comprobar el descenso del colon transversal y del ángulo esplénico. También la pielografía intravenosa puede mostrar la afectación del riñón izquierdo desplazado y rotado (43).

La arteriografía selectiva del páncreas, permite además de mostrar la distorsión de los vasos pancreáticos, distinguir entre las masas pancreáticas avasculares como el pseudoquiste y las muy vascularizadas como el cáncer, aunque en el tumor los vasos pueden estar obstruidos por trombos neoplásicos (25).

La colangiopancreatografía retrógrada realizada mediante endoscopia es un método actualmente en boga (189), pero cuyo empleo puede desencadenar una pancreatitis aguda, o la infección de la masa, por lo que su empleo rutinario no es aconsejable (372).

El empleo de ultrasonidos ha permitido simplificar notablemente el estudio de las masas pancreáticas inflamatorias quísticas y sólidas. La ultrasonografía pancreática detecta, en buenas manos, el 90% de los pseudoquistes de tamaño superior a 2 cm. Puede haber un 8% de falsos positivos por la dificultad para distinguir entre quistes pequeños y algunas zonas de necrosis (110). Con este método, en la experiencia de Imrie (189), la frecuencia de pseudoquiste llega al 20% de los ataques de pancreatitis aguda y se demuestra su posible resolución espontánea.

Los órganos normales y los quistes homogéneos llenos de líquido producen pocos ecos, excepto en sus bordes. Por el contrario la inflamación pancreática y el cáncer, dan lugar a ecos abundantes, mientras el páncreas normal no suele delimitarse. Esto permite distinguir entre masas pancreáticas quísticas y sólidas con mayor garantía que las técnicas antes mencionadas, incluso que la arteriografía. En algunos casos puede ser necesario llegar a la laparotomía diagnóstica, pues sin ultrasonografía pancreática, arteriografía selectiva o exploración quirúrgica no es posible saber si una masa es sólida o líquida (113).

Con relación a los signos biológicos y clínicos, la fiebre suele ser más alta en el absceso pancreático que en el pseudoquiste, acompañándose de íleo prolongado, leucocitosis más alta, anemia progresiva, y estado séptico. Además en el absceso pueden obtenerse hemocultivos positivos si se realizan varias extracciones, lo cual no ocurre en el flemón no en el pseudoquiste pancreáticos (113).

En resumen: los ultrasonidos permiten distinguir el flemón pancreático del pseudoquiste mientras que la clínica de sepsis con hemocultivo positivo son diagnosticados de absceso pancreático.

2.- Hemorragia gastrointestinal:

La hemorragia gastrointestinal masiva es otra de las

complicaciones graves de la pancreatitis aguda, puede ocurrir precozmente o en cualquier fase de la evolución. Su frecuencia oscila entre 1.7 y 9.7% (357) y en la experiencia de Trapnell precede a la muerte en pocas horas o días. En estos casos los hallazgos postmortem demostraron una intensa destrucción del páncreas y tejido retroperitoneal circundante, con presencia de abscesos en la mayoría.

En algunos casos no pudo localizarse el punto sangrante que en la mayoría fué una úlcera péptica aguda del estómago y en otros la existencia de múltiples erosiones de la mucosa gástrica. Incluso, como vimos en el apartado anterior, puede producirse por perforación hacia el estómago de un pseudoquiste o absceso, cuyo exudado inflamatorio rico en enzimas haya erosionado los vasos que lo atraviesan. En estos casos la operación pocas veces consigue detener la hemorragia, pues resulta difícil determinar el punto sangrante o bien este es inaccesible. Las alteraciones de la coagulación, descritas en el capítulo anterior pueden contribuir al difícil control de estas hemorragias.

3.- Obstrucción duodenal:

Es una complicación poco conocida que suele presentarse en pacientes que en apariencia se habían recuperado de un ataque severo de PA, generalmente con íleo paralítico prolongado durante seis o siete días. Sin embargo 10 ó 15 días después reaparecen los vómitos y el enfermo presenta intolerancia

para la alimentación oral, sin signos de íleo paralítico o afectación peritoneal. El cuadro se explica por la persistencia de un proceso inflamatorio localizado en la cabeza del páncreas, que a menudo requiere drenaje quirúrgico (50%) por constituir un absceso o un pseudoquiste (357).

PRONOSTICO Y MORTALIDAD:

La mortalidad de la pancreatitis necrótico-hemorrágica es del 50% aproximadamente en la mayoría de las series, aunque puede disminuir algo con un tratamiento médico intensivo. En cambio la mortalidad de la forma edematosa de pancreatitis aguda está situada entre 3 y 10%. Es muy importante por tanto distinguir ambos tipos de pancreatitis aguda, a la hora de establecer el pronóstico, ya que se encuentran irregularmente mezclados en las series publicadas (5).

El primer problema es cómo diferenciar clínicamente una forma de pancreatitis de la otra, pues si incluso la existencia de pancreatitis aguda sólo puede establecerse de forma indudable por laparotomía o necropsia (284), aun es más difícil saber si esta es edematosa o necrótico-hemorrágica. Por ello es de mayor utilidad para el clínico hablar de formas severas o graves de pancreatitis aguda, en contraposición a las formas moderadas o benignas.

El segundo problema es decidir qué criterios pueden

ser utilizados para considerar benigna o severa una pancreatitis aguda. Para lo cual es preciso establecer unos factores de gravedad.

En este sentido se acepta unánimemente que la mortalidad aumenta con la edad, especialmente a partir de los 60 años se duplica según la mayoría de los autores (266,282 ,360). De igual forma la existencia previa de diabetes o afecciones cardiovasculares incrementa notablemente la mortalidad (356,357).

Así mismo la mortalidad varía según la etiología de la pancreatitis, de modo que las tasas más altas corresponden a las postoperatorias mientras que la producida en la parotiditis es la más benigna. Igualmente las recurrencias de la pancreatitis alcohólica desencadenadas por un exceso etílico suelen tener baja mortalidad (357); lo mismo ocurre con las formas recurrentes de cualquier otra etiología. En general se acepta que la pancreatitis aguda alcohólica es menos severa que la pancreatitis aguda de origen biliar, aunque cuando los alcohólicos presentan complicaciones, éstas son muy graves (delirium tremens, hemorragias e infecciones) (268).

En cuanto a la clínica y el laboratorio son pocos los datos con valor pronóstico. Así los casos que cursan con shock tienen una mortalidad muy alta; la duración del íleo paralítico traduce bastante bien la intensidad y gravedad del proceso inflamatorio retroperitoneal; y los signos de Grey-Turner y

Cullen son de mal pronóstico pues indican la existencia de necrosis hemorrágica, aún cuando aparecen rara vez y tardíamente (5).

La persistencia de algunas alteraciones como fiebre, leucocitosis, elevaciones enzimáticas y signos de colestasis durante más de una semana, indica el desarrollo de alguna complicación local (pseudoquiste o absceso) y por tanto ensombrece el pronóstico.

La hipocalcemia, con niveles de calcio sérico inferiores a 7.0 mg por 100 ml es aceptada por todos como signo de pancreatitis severa (266, 376). Igual ocurre con el descenso de la hemoglobina sin hemorragia gastrointestinal perceptible, o con la detección de Methemalbúmina en el suero, que son indicios de pancreatitis necrótico-hemorrágica de mal pronóstico (168, 282). Ya hemos mencionado anteriormente la gravedad de las masas pancreáticas inflamatorias, especialmente la alta mortalidad del absceso pancreático que frecuentemente ocasiona la muerte por hemorragia o sepsis.

También hicimos referencia al momento en que ocurre el fallecimiento. Según Trapnell (356) es más frecuente la mortalidad precoz (75%), durante la primera y segunda semana de evolución, y dentro de éste periodo la mayoría de las muertes (58%) se producen durante las primeras 48 horas por shock o insuficiencia respiratoria. En cambio la mortalidad tardía (25%),

entre la tercera y quinta semanas, suele ocurrir por complicaciones locales de las masas inflamatorias: perforación, hemorragia o sepsis.

Como hemos expuesto, mediante observación cuidadosa del paciente y algunas exploraciones analíticas poco sofisticadas podemos establecer una valoración clínica de la gravedad inicial del proceso. Esta valoración suele correlacionarse bien con la evolución posterior y con los índices de mortalidad, pero no por ello la pancreatitis aguda ha perdido el carácter "impresvisible" en que tanto insisten autores de gran experiencia, como Trapnell (357).

Recientemente Ranson y cols (135,282) han realizado un magnífico esfuerzo para seleccionar los factores de gravedad más significativos. Este autor se propuso identificar los signos objetivos de gravedad que permitieran al clínico seleccionar, al comienzo de la enfermedad, pacientes con pancreatitis aguda severa, con vistas a realizar estudios terapéuticos prospectivos. Para ello analizó retrospectivamente 100 casos de PA relacionando la mortalidad con 43 parámetros objetivos previamente determinados. La mayoría de los parámetros utilizados eran datos de laboratorio, bioquímicos o biológicos, recogidos unos en el momento de ingresar el paciente y otros referidos a variaciones experimentadas durante las primeras 48 horas de evolución.

Tras el correspondiente estudio estadístico, Ranson

selecciona once parámetros con significación pronóstica de gravedad (ver tabla X), de forma que la mortalidad entre los 72 enfermos que presentaban inicialmente 3 o más signos de gravedad fué del 62%, mientras entre los 21 pacientes con menos de tres signos la mortalidad sólo fué de 2.5% (282). Parece que estos datos tienen una utilidad pronóstica indudable (284) y sería deseable la unificación general de criterios a este respecto.

T A B L A X

SIGNOS PRECOCES DE GRAVEDAD EN LA PANCREATITIS AGUDA (según Ranson).

Al ingresar:

Edad superior a 55 años
Leucocitosis superior a $16.000 / \text{mm}^3$
Glucemia superior a $200 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$
Lacticodehidrogenasa sérica superior a 350 u.I./l
Transaminasa glutámico-oxalacética sérica superior a 250 u.
Sigma Frankel / 100 ml.

Durante las primeras 48 horas:

Descenso del valor Hematocrito superior a 10 puntos
Elevación del nitrógeno uréico superior a $5 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$
Calcio sérico inferior a $8 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$
Presión arterial de oxígeno inferior a 60 mm de Hg
Déficit de base superior a $4 \text{ m Eq} / \text{l}$
Secuestro de fluidos superior a 6 litros

CAPITULO IX.

"Tratamiento de la p. aguda".

Desde hace varias décadas se acepta, casi unánimemente, que el tratamiento de la pancreatitis aguda debe ser fundamentalmente médico. La razón principal estriba en la altísima mortalidad que presentaban los pacientes operados por pancreatitis aguda hacia finales de los años treinta, con las técnicas quirúrgicas de la época y que era aproximadamente del 56% (319). Por otra parte las dificultades diagnósticas de este proceso y la pobreza del arsenal terapéutico motivaron una postura fatalista de los clínicos ante esta enfermedad.

La simplificación y generalización de las determinaciones enzimáticas, la fácil disponibilidad de métodos radiológicos en los servicios de urgencia, junto a la hospitalización precoz y al extraordinario avance de la técnicas de asistencia al enfermo grave, han logrado en los últimos años una notable reducción de la mortalidad por pancreatitis aguda. Por estos motivos se llegó a considerar la enfermedad como un abdomen agudo no quirúrgico, en el que estaría contraindicada la operación, al menos en principio (13).

Actualmente la pancreatitis aguda continúa siendo una enfermedad médica, pero la cirugía juega un papel indudable en casos de diagnóstico dudoso y cuando surgen complicaciones locales (pseudoquistes, absceso, perforación, hemorragia, etc.), así como para evitar recurrencias por cálculos biliares (5 , 43).

A) TRATAMIENTO MEDICO:

Clásicamente el tratamiento de la pancreatitis aguda se cifra en suprimir el dolor, reponer los fluídos y "dejar el páncreas en reposo" intentando inhibir su secreción. Esto último se basa en el convencimiento teórico de que la enfermedad es debida a la autodigestión de la glándula por sus propios enzimas, aunque ya vimos en el capítulo correspondiente como quedan sin esclarecer muchos aspectos de la patogenia y fisiopatología de la pancreatitis. Por ello no es de extrañar la gran cantidad de sistemas propuestos para inhibir la secreción, algunos de carácter completamente empírico (5, 43, 357).

1.- Alivio del dolor:

Esta debe ser una de las primeras medidas del tratamiento pues el dolor intenso es capaz de provocar alteraciones cardiocirculatorias o empeorar las existentes, como vimos en capítulos anteriores. A su vez el empeoramiento de la circulación puede aumentar la intensidad de la lesión pancreática. La mayoría de los autores aconsejan el empleo de Petidina o Meperidina (Dolantina, Demerol, etc) por considerar que con un poder analgésico similar a la morfina produce menos hipertonia del esfínter de Oddi y duodeno que esta, e incluso recomiendan asociarla con atropina. Las dosis usuales son de 100 - 150 mg de Petidina más 0.5 - 1 mg de atropina cada 4 horas por via i.m. (5).

No obstante algunos médicos temen emplear analgésicos potentes en la pancreatitis, basados en que la administración de opiáceos causa elevación de la amilase en sujetos normales. Sin embargo, no se ha demostrado que esto pueda perjudicar al enfermo que ya padece una pancreatitis, pues incluso hay quien afirma que la administración de acetilcolina seguida del estímulo con secretina no empeora la enfermedad (43).

Esto tampoco quiere decir que sea obligatorio emplear analgésicos mayores en todo caso de pancreatitis aguda, pues a menudo el dolor cede espontáneamente o al instaurar la aspiración gástrica. Otras veces los espasmolíticos habituales bastan para aliviar el dolor.

En algunos casos se ha utilizado la perfusión continua de procaina al 1% diluida con suero salino, sin sobrepasar los 2 g diarios, aunque puede provocar una reacción anafiláctica grave. Así mismo puede emplearse el bloqueo simpático, esplácnico o epidural para conseguir la analgesia en casos rebeldes. De estos métodos el más eficaz es la anestesia epidural que puede mantenerse algunos días mediante un catéter (5).

2.- Reposición de fluidos:

a) Mantenimiento de la circulación y tratamiento del shock:

Ya hemos resaltado anteriormente que una de las

consecuencias fisiopatológicas más importantes de la pancreatitis aguda es la gran deplección del volumen sanguíneo circulante. Esta enfermedad suele equipararse gráficamente con una "quemadura retroperitoneal", lo que unido a las alteraciones vasculares originadas por las kininas y demás sustancias vasoactivas ocasiona la rápida sustracción de grandes cantidades de líquido del compartimento intravascular. Por este motivo la adecuada reposición de líquidos es esencial para mantener una circulación y diuresis adecuadas, reposición que ha de ser mucho más intensa en casos con shock u oliguria.

Se ha calculado que en algunos casos la reducción del volumen circulatorio es del 30%, siendo preciso infundir un promedio de cuatro litros de líquido para solucionar el shock (5). Cuando el enfermo presenta taquicardia, hipotensión postural y descenso de la presión venosa central debe infundirse rápidamente grandes cantidades de líquido sin esperar a que aparezcan oliguria y signos típicos de shock.

Trapnell (357) ha calculado que los casos con pancreatitis de gravedad media o moderada almacenan al menos dos litros de líquido en el interior del páncreas y tejidos circundantes, mientras que los casos graves pueden tener un escape de líquido mucho mayor. Además es preciso tener en cuenta las pérdidas por vómitos, aspiración, ileo y acúmulo de sangre en el lecho vascular esplácnico. Así pues, con frecuencia los casos severos de pancreatitis pueden necesitar seis, ocho o

más litros para restaurar el volumen circulante.

Como en el shock hipovolémico de otras etiologías el líquido infundido en la pancreatitis puede ser plasma, sangre total, albúmina, dextrano o solución salina, siendo aconsejable controlar la velocidad de infusión mediante monitorización de la presión venosa central para evitar el edema pulmonar. Cada autor siente predilección por algún tipo determinado de líquido pero en la práctica suele bastar con solución salina y dextrano. Sólo es necesario el empleo de sangre total cuando existen signos de anemia aguda; a este respecto es conveniente recordar que el hematocrito de estos pacientes suele estar anormalmente elevado por la hemoconcentración inicial y sólo alcanza un valor real tras la adecuada rehidratación. Ante un caso aislado puede ser difícil establecer la cantidad exacta del líquido que es preciso reponer, pero conviene tener presente que hasta hace poco estos pacientes solían quedar hipoperfundidos.

En algunos pocos casos en que el shock persiste después de reponer adecuadamente la volemia puede ser necesario el empleo de vasoconstrictores como noradrenalina o isoproterenol (43). El empleo de corticosteroides, en los casos de shock refractario a la terapéutica convencional, ha sido muy discutido. Por una parte la administración de esteroides en animales de experimentación con PA disminuye el secuestro de fluidos y reduce la mortalidad. Pero no hay que olvidar que una de las posibles etiologías de la PA es precisamente la terapéutica esteroi-

dea. Además, su empleo rutinario en las pancreatitis con shock puede dar una falsa sensación de seguridad (357) y omitir la correcta reposición de la volemia. No obstante, la administración de esteroides puede estar justificada en algunos casos aislados de pancreatitis, sobre todo se se piensa que existe insuficiencia suprarrenal (138).

b) Mantenimiento de la función renal y tratamiento de la oliguria:

En la mayoría de los enfermos que presentan un flujo urinario bajo (10 - 20 ml/h) el restablecimiento de la volemia va seguido de la normalización de la diuresis alcanzando un débito urinario óptimo (50 - 60 ml/h). En los pocos casos que esto no ocurre debe considerarse que han sufrido un fracaso renal agudo (necrosis tubular renal), padecían previamente una nefropatía crónica o tienen una trombosis de la vena renal. Es fundamental reconocer la existencia de la necrosis tubular aguda (baja osmolaridad de la orina con elevada concentración urinaria de sodio y aclaramiento de creatinina disminuido) para instaurar las medidas apropiadas. Inicialmente, ante una oliguria rebelde a la reposición de líquidos, es imprescindible un intento de forzar la diuresis con la infusión rápida de 25 ó 50 g de Manitol y hasta 500 mg de furosema. Posteriormente, si no hay respuesta diurética y el volumen circulante ya de había repuesto adecuadamente, es preciso ajustar el volumen diario del líquido administrado. Esta cantidad debe ser igual a la

suma del volúmen urinario, volúmen del líquido aspirado del estómago y pérdida insensible (que en estos casos suele fijarse en 500 ml/día, al descontar la producción de agua endógena). Si a pesar de este tratamiento la oliguria persiste varios días y el potasio aumenta peligrosamente está indicada la diálisis peritoneal o la hemodiálisis (43).

C) Regulación hidroelectrolítica y metabólica:

Durante los primeros días de la enfermedad es preciso realizar un balance diario y cuidadoso de pérdidas e ingresos de agua y electrolitos, para lo cual hay que tener en cuenta la composición de color y sodio del jugo gástrico aspirado, así como el potasio del jugo intestinal acumulado en las asas intestinales distendidas y paralizadas. Por este motivo es conveniente hacer estimaciones frecuentes de sodio, potasio, cloro, bicarbonato y pH, adaptando las soluciones y suplementos de potasio a los déficits observados.

La hipocalcemia tan frecuente en la PA pocas veces se acompaña de tetania, pero debe corregirse mediante la infusión de gluconato cálcico al 10%.

La hiperglucemia leve es habitual en la PA y suele requerir pequeñas dosis de insulina, aproximadamente 1 unidad de insulina por cada 3-5g de glucosa infundida (107). En caso de franca hiperglucemia es preciso ser cuidadosos con las

cantidades de insulina evitando la hipoglucemia, que además de sus habituales efectos nocivos estimula la secreción pancreática (253) al provocar un aumento de la acidez gástrica capaz de estimular la liberación de secretina.

3.- Reposo del páncreas:

Tradicionalmente se emplean un conjunto de medidas encaminadas a suprimir todo lo que pueda estimular la secreción pancreática exocrina, con el fin de mantener la glándula en reposo; gráficamente a este proceder se ha denominado "entablillado del páncreas" (5). Aunque algunas de estas medidas tenga un carácter empírico su empleo se justifica como un intento de disminuir la producción de enzimas pancreáticos, ya que en definitiva ellos son los responsables de la digestión del páncreas.

Por otra parte estas medidas son razonables si tenemos en cuenta la situación clínica de náuseas, vómitos e íleo en que suele encontrarse el paciente. En resumen, las medidas se reducen a la supresión absoluta de la ingesta sólida o líquida, aspiración del contenido gástrico y empleo de fármacos antiseoretos.

a) Dieta y aspiración gástrica:

Durante la fase aguda debe evitarse por completo la ingestión oral de cualquier alimento sólido o líquido pues además de la habitual existencia de intolerancia oral, el ali-

mento suele empeorar el dolor abdominal del enfermo pancreático. Por otra parte, como vimos en el capítulo de fisiología, es un estímulo para la liberación de hormonas gastrointestinales capaces de estimular la secreción pancreática.

Así mismo debe instaurarse desde el primer momento la aspiración del contenido gástrico a través de una sonda nasogástrica, conectada a un aparato de aspiración continua intermitente. Con esto se consigue evitar que la mayor parte del ácido gástrico llegue al duodeno, de modo que disminuya el estímulo para la secreción secretina y CCK. La aspiración gástrica también evita el paso de aire y líquido al intestino delgado, aire que empeoraría la distensión de las asas intestinales afectadas por el íleo. Así mismo con la aspiración se consigue la supresión de náuseas y vómitos, y con mucha frecuencia la instauración de esta medida consigue la desaparición del dolor abdominal (43).

Es aconsejable mantener la aspiración un mínimo de 48 horas, por lo menos hasta que se resuelva el íleo y desaparezcan las náuseas; el volumen del líquido aspirado debe ser tenido en cuenta para la adecuada reposición de fluidos y electrolitos (253).

Tras suspender la aspiración se debe iniciar la re-alimentación oral con mucha precaución, pues una ingesta inadecuada puede acarrear la recidiva de los vómitos y el dolor

obligando a reinstaurar la aspiración. Por ello es aconsejable probar la tolerancia oral con agua y posteriormente iniciar una dieta hidrocarbonada de pocos residuos y fácil absorción, que después se varía con progresivos incrementos de calidad y cantidad. Naturalmente quedan prohibidos los alimentos grasos e irritantes y el alcohol.

Los pacientes que no son capaces de alimentarse por vía oral después de una semana de evolución son susceptibles de hipernutrición parenteral. Esta técnica ha tenido un gran desarrollo en los últimos años, con ella se evitan las gastrostomías y demás intervenciones (como la "triple ostomía": gastrostomía, yeyunostomía y colecistostomía) empleadas antes para alimentar a estos enfermos (373). Mediante la infusión de glucosa hipertónica y aminoácidos a través de una vena central (subclavia) se consigue un balance nitrogenado positivo y el aporte de 2000 a 3000 calorías diarias.

Con el empleo combinado de hipernutrición parenteral y secuestrectomía tardía White (380) ha conseguido una notable reducción de la mortalidad (20%) en un grupo de 30 casos de pancreatitis hemorrágica confirmada. La adecuada utilización de la alimentación parenteral permite realizar este tipo de operaciones selectivas en pacientes con buen estado nutritivo, en lugar de intervenciones incompletas en sujetos depauperados.

b) Inhibición de la secreción pancreática; fármacos antisecretorios:

Al hablar del control de la secreción pancreática (Capit. III) ya expusimos detenidamente la influencia del nervio vago y de las hormonas gastrointestinales. Vimos entonces como los acinis pancreáticos están inervados casi exclusivamente por fibras colinérgicas del nervio vago. Nervio que al ser estimulado eléctricamente da lugar a la expulsión de gránulos de zimógeno por las células acinares, con aumento de la secreción enzimática del páncreas exocrino. La inyección intravenosa de sustancias parasimpaticomiméticas: acetilcolina, pilocarpina y metacolina, tiene efecto similar. En cambio la administración de atropina en dosis de 0.1 - 0.2 mg por kg suprime el efecto de aquellos agentes y de la estimulación vagal (157).

No es pues de extrañar que desde hace mucho tiempo se utilicen los fármacos anticolinérgicos para inhibir la secreción pancreática (138 377), aunque en los últimos años su empleo haya sido discutido (18). Los anticolinérgicos reducen la secreción gástrica y pancreática basal en el animal de experimentación, pero su acción sobre el páncreas humano inflamado es desconocida. En realidad no conocemos las características de la secreción pancreática durante el episodio agudo de pancreatitis (18,43), y menos la influencia de los anticolinérgicos a las dosis habitualmente empleadas. No obstante, desde el punto de vista clínico, gozan de gran popularidad. Inicialmente se empleó

la atropina (0.5 a 1 mg varias veces al día), pero posteriormente fué desplazada por los anticolinérgicos sintéticos, más concretamente por los que tienen amonio cuaternario. Estos últimos tienen una acción gangliopléjica más intensa sobre los ganglios parasimpáticos viscerales, con potente efecto antisecretor y espasmolítico, pero menor acción atropínica general (220).

Dentro de este grupo los productos más utilizados son la Propantelina (Probantina) entre los anglosajones (5) y el Oxifenonio (Antrenil), que goza de más popularidad en nuestro país. La dosis habitualmente empleada es de 30mg/8 horas para la propantelina y 1mg/6-8horas para el oxifenonio, por vía i.v. o i.m.

Los efectos secundarios de los anticolinérgicos son de tipo atropínico: midriasis, taquicardia , retención urinaria y paresia intestinal, por lo cual están contraindicados en glaucoma e hipertrofia prostática y debe tenerse en cuenta que prolongan la duración del íleo paralítico (43).

Más reciente es el empleo del Glucagón en la pancreatitis aguda. Ya expusimos en el capítulo de fisiología las influencias del glucagón sobre la secreción pancreática y su interacción con las restantes hormonas gastrointestinales. Sólo recordaremos aquí que Dyck (100) demostró que la infusión de glucagón en el hombre disminuye el volumen del jugo pancreático, así como la concentración de enzimas y bicarbonato en el mismo.

Según Grossman (164) esta acción puede realizarse por inhibición competitiva con la secretina. Previamente Salter y cols (303) habían señalado en 1957 que la administración repetida de glucagón provocaba desgranulación y atrofia de las células acinares pancreáticas en la rata. Jarret y Lacy (191) observaron en 1962 un descenso del 32% en el contenido de amilasas del páncreas de las ratas tratadas con glucagón.

Basándose en estos experimentos Knight, Condon y Smith (205) propusieron en 1971 el uso del glucagón en la pancreatitis aguda, publicando Condon, Knight y Day en 1973 el primer estudio prospectivo sobre el tratamiento de la pancreatitis aguda con glucagón (72). Estos autores administraron intravenosamente glucagón, en dosis de 1 a 1.5 mg cada 4 horas durante 24 a 96 horas, en treinta enfermos de pancreatitis aguda. Diez de estos pacientes tenían pancreatitis severa, calificada así por la presencia de shock, calcio sérico inferior a 7.0 mg/100 ml, methemalbuminemia positiva o por el hallazgo de necrosis hemorrágica del páncreas durante la laparotomía. La mortalidad en esta serie fué de 7%, lo cual se consideró un éxito al compararla con las mortalidades de 22 a 26% publicadas por otros autores. Así mismo observaron un rápido descenso de la amilasa sérica con alivio precoz del dolor y mejoría del estado general de sus pacientes. Como efecto secundario señalaron un descenso del calcio sérico de aproximadamente 1mg/100ml y la aparición esporádica de náuseas o vómitos.

A raíz de la publicación del trabajo de estos autores, internistas y cirujanos de diversos países comenzaron a investigar la eficacia del glucagón en la pancreatitis aguda (103, 107, 126, 316, 345, 376), ello dió lugar al comienzo de nuestras investigaciones cuyos resultados preliminares fueron presentados en 1974 al XI Congreso Nacional de Medicina Interna (267).

Durante la pasada década se emplearon diversos fármacos con el fin de suprimir la secreción pancreática, pero su uso no llegó a generalizarse pues los resultados obtenidos pronto fueron puestos en duda. Nos referimos al propiltiouracilo, medicación antitiroidea con efecto antioxidante que disminuye la actividad glandular del páncreas, por lo cual Thompson (355) propuso en 1964 su empleo en la PA. Otro producto empleado fué la acetazolamida que al inhibir la carbonicoanhidrasa consigue, además de un efecto diurético, bloquear la formación de ácido carbónico y bicarbonato a partir del CO_2 y H_2O . Se pensó que también disminuiría el bicarbonato del jugo pancreático y con ello la alcalinidad del mismo, dificultando así la acción enzimática, y por ello se utilizó en el tratamiento de la PA (138), aunque sin éxito (5).

c) Inhibición de los enzimas pancreáticos; antienzimas:

En 1950 Frey (130) obtuvo de la parótida bovina una sustancia antienzimática activa frente a Kalikreina y tripsina, que posteriormente fué comercializada por Bayer bajo el nom-

bre de Trasylol (221), también conocido como aprotinina.

La aprotinina es un polipéptido básico hidrosoluble, con un peso molecular de 6.500, que se prepara comercialmente a partir de pulmones bovinos. Además de inhibir la Kalikreina y Tripsina tiene actividad antifibrinolítica y bloquea la formación de tromboplastina, por lo cual puede emplearse en el tratamiento de la fibrinólisis patológica sin riesgo de provocar una trombosis intratable (261). La dosis habitualmente empleada para el tratamiento de la fibrinólisis es de 50.000 a 100.000 u. en infusión venosa lenta repetida cada hora. Experimentalmente evita las acciones vasculares de la bradikina (262).

Como es lógico se pensó que la aplicación de este producto en la pancreatitis aguda evitaría la toxemia pancreática provocada por el descarrilamiento de los fermentos pancreáticos activados (253) y la necrosis progresiva del páncreas. Los primeros estudios experimentales en perros parecieron confirmar esta hipótesis; el trasylol protegía contra la pancreatitis aguda provocada por inyección de tripsina activada (138). Por ello a finales de la década de los cincuenta comenzó a emplearse en la pancreatitis aguda humana y en cirugía como profiláctico de la pancreatitis operatoria.

Pronto empezaron a publicarse entusiastas comunicaciones sobre la eficacia terapéutica del trasylol, la mayoría

en la literatura alemana, indicando una reducción importante de la tasa de mortalidad en las pancreatitis agudas tratadas con Trasylol. Posteriormente, a mediados de los años sesenta, aparecieron algunos estudios clínicos prospectivos con resultados discordantes. Así, autores como Grozinger (167) y otros, afirmaban que con el trasylol había descendido la mortalidad de la PA durante las primeras 48 horas del 80 al 50%; mientras que Boden (39) negaba su eficacia.

No vamos a desenterrar la vieja y apasionada polémica sobre la eficacia del trasylol, recientemente reavivada por Trapnell (24) a pesar de haber sido uno de los primeros en negar la utilidad del producto. Efectivamente, este autor comparó la administración de aprotinina en la PA a "cerrar la puerta del establo después de que se ha escapado el caballo" (18). Ortiz Vazquez (253) ha resumido muy bien la cuestión con las siguientes palabras: "....Tan atractivo fundamento teórico y pruebas experimentales animadoras hicieron que su aplicación clínica se acogiera con entusiasmo, sin advertir que los descensos de mortalidad de la pancreatitis que se cargaban en su haber, habían sido ya obtenidos sin antienzimáticos por otros autores, al generalizarse la profilaxis antibiótica y la corrección activa de los trastornos del equilibrio hidrosalino".

Por otra parte no debe extrañar la aceptada inutilidad de la aprotinina (5, 43, 99, 107) pues ya dijimos en el capítulo de etiopatogenia que la intervención de la trip-

sina en la patogenia de la pancreatitis es bastante dudosa y actualmente se la atribuye un papel secundario. Por el contrario, la fosfolipasa A y la elastasa tienen una importancia mucho mayor en dicha patogenia y en cambio no son inhibidas por la aprotinina. Además esta sustancia es rápidamente inactiva, siendo preciso administrar grandes cantidades en perfusión continua o inyectarla justo al comienzo de la pancreatitis experimental (39).

Sin embargo aún quedan defensores del tratamiento antienzimático, generalmente cirujanos, quienes emplean el Trasylol en dosis hasta 200.000 u. cada 6 horas i.v. durante 5 días. Otros como Durán Sacristán y cols (99) administran un millón de unidades en perfusión continua durante las primeras 24 horas, para ir disminuyendo progresivamente las dosis en los días siguientes hasta que remiten los síntomas. No obstante el precio extraordinariamente elevado de este producto y su dudosa utilidad justifican que su empleo haya decaído notablemente.

4.- Profilaxis de la infección; antibióticos:

La PA puede progresar rápidamente hacia la supuración si se produce el anidamiento de bacterias intestinales en el tejido necrótico. Aunque está demostrado que los antibióticos reducen la mortalidad en la pancreatitis experimental (362), el valor del tratamiento antibiótico profiláctico en la pancreati-

tis humana es dudoso. No obstante, la mayoría de los clínicos utilizan antibióticos de amplio espectro desde el comienzo del tratamiento, sin esperar que existan signos evidentes de infección bacteriana (5).

Brandborg (43) considera que, aunque la fiebre es un signo frecuente en la pancreatitis aguda, si la temperatura es 2° C superior a la normal probable existe infección y es aconsejable iniciar el tratamiento antibiótico, previa recogida de muestras de sangre, orina y esputo para cultivo. En cambio si la fiebre se prolonga, especialmente con temperaturas de 40°, es probable que exista un absceso pancreático o una colangitis, sobre todo si la bilirrubina es superior a 4-6mg %. En estos casos el mencionado autor piensa que el tratamiento antibiótico suele ser ineficaz y está indicada la intervención quirúrgica seguida del antibiótico suele ser ineficaz y está indicada la intervención quirúrgica seguida del antibiótico de elección .

En este sentido Trapnell (357 , 359) considera rutinario el tratamiento antibiótico en la pancreatitis aguda, pues no cree que con él se reduzca la tasa de mortalidad ni se evite la formación del absceso pancreático. A juicio de este autor, la única razón válida para usar antibióticos sistemáticamente en la pancreatitis es la posibilidad de que exista una colecistitis subyacente, lo que ocurriría en el 15% de los casos.

Uno de los antibióticos más usados durante la última década en la PA ha sido la Ampicilina (43). Sin embargo algunos trabajos retrospectivos señalaron que la incidencia de complicaciones infecciosas en esta enfermedad fué similar en los que fueron tratados profilácticamente con antibióticos y en los que no los recibieron (206). Por este motivo Graig y Cols (73) han realizado un estudio prospectivo, doble ciego, comparando el uso profiláctico de ampicilina en la PA con un placebo. No encuentran diferencia entre ambos grupos en relación con la duración e intensidad del dolor abdominal, leucocitosis e hiperamilasemia o fiebre; en los casos que hubo infección esta fué por gérmenes resistentes a la ampicilina. Como conclusión señalan que la ampicilina es ineficaz como profiláctico de las infecciones bacterianas en la pancreatitis aguda. Posiblemente lo mismo se puede decir con respecto al resto de los antibióticos disponibles.

Lo que nadie duda es que cuando existen signos clínicos de infección bacteriana ha de emplearse algún antibiótico. En estos casos debiera seguirse la política antibiótica del centro en que se encuentre el paciente. En el momento actual suelen emplearse las Cefalosporinas y los aminoglucósidos del tipo Gentamicina y Tobramicina, igual que antes se emplearon Penicilina, Estreptomina y Cloranfenicol o Ampicilina y Kanamicina. En general se trata de cubrir el espectro de los cocos y de los gramnegativos intestinales. Con el fin de evitar infecciones por gérmenes anaerobios, que suelen ser

causantes de algunos abscesos pancreáticos, se ha empleado la Clindamicina (358).

5.- Diálisis peritoneal:

Además de su utilidad cuando surge una insuficiencia renal aguda, en los últimos años se ha preconizado (350) el empleo de la diálisis peritoneal como un método eficaz para eliminar el acúmulo peritoneal de exudado pancreático. Las experiencias clínicas de Bolooki (40) y Geokas (135) sugieren que el lavado peritoneal puede disminuir la morbilidad y mortalidad de los enfermos con pancreatitis. Se cree que mediante la diálisis se evita que las kininas del exudado pancreático liberen histamina y otras sustancias vaso-activas a partir de los mastocitos de la serosa intestinal (5).

En general se aconseja reservar esta técnica para los casos graves de pancreatitis en que el rápido deterioro durante el tratamiento convencional hace esperar una elevada mortalidad (380). Recientemente Ranson y Cols (284), valorando la gravedad del ataque de pancreatitis con los criterios ya mencionados (ver tabla X), seleccionaron un grupo de enfermos con alto riesgo a los que trataron mediante diálisis peritoneal. Estos autores observaron que no sólo se producían menos alteraciones bioquímicas, sino que los enfermos así tratados mejoraban rápidamente. El volumen de líquido peritoneal extraído durante las primeras 24 horas en dicho estudio, excedió en un

litro al del líquido infundido para la diálisis, pero en los días sucesivos los volúmenes fueron igualándose.

En el curso de la diálisis peritoneal del enfermo pancreático pueden aparecer algunas complicaciones, tales como lesiones vasculares o viscerales producidas por la punta del catéter o del trocar empleado en su introducción, pérdida excesiva de albúmina a través del peritoneo inflamado, dificultades respiratorias por hiperdistensión de la cavidad abdominal, empeoramiento del metabolismo hidrocarbonado por la glucosa hipertónica contenida en el líquido de diálisis, etc. (284). No obstante en manos experimentadas y con la adecuada vigilancia del enfermo la incidencia de dichas complicaciones puede reducirse a un mínimo.

Algunos autores aconsejan situar quirúrgicamente el catéter de diálisis en la transcavidad peritoneal para lavar directamente la superficie de la glándula y extraer mayor cantidad de enzimas activados, dándolos menos tiempo para actuar. Incluso se ha recomendado infundir Trasylol por esta vía (359).

B) TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

Como ya mencionamos al comienzo del capítulo, entre 1920 y 1940 se operaban la mayoría de las pancreatitis agudas, con resultados fatales. Es probable, como sugiere Trapnell (359), que las tremendas escisiones del páncreas realizadas con la

intención de facilitar el drenaje de la glándula de la glándula enferma fueran las responsables de tan alta mortalidad.

Durán Sacristán y cols (99), que revisaron recientemente el problema, recogen cifras de mortalidad relativas a aquella época (1929-48) que oscilan entre 56 y 86% según los autores. Pronto se observó que la operación era peor remedio que la enfermedad, así Walzel en 1929 consiguió reducir la mortalidad del 86% al 28% con sólo no operar a sus pacientes. Con lo cual se llegó a establecer el principio de que la pancreatitis aguda no debe ser operada, incluso se pensó que el mero acto quirúrgico agravaba notablemente el proceso, hasta el punto de ser operados sólo los casos erróneamente diagnosticados.

Esto último fué cuestionado más tarde por Trapnell (357), quien demostró que la simple laparotomía no aumentaba la mortalidad de la pancreatitis aguda. En efecto, este autor obtuvo en 590 enfermos una mortalidad de 20 y 21% respectivamente entre los casos tratados conservadoramente y los que previamente fueron laparotomizados.

Cirugía durante la fase aguda:

a) Laparotomía diagnóstica.

Como hemos visto está definitivamente establecido en la actualidad que no hay que tener ningún reparo en laparotomizar los casos de diagnóstico dudoso, pues es mucho mayor el riesgo

que se corre dejando sin tratamiento un abdomen agudo quirúrgico que al operar un paciente con pancreatitis aguda, siempre que previamente se realice la adecuada reposición de fluidos (5 , 99).

En cambio aún no ha sido dilucidado cual es la conducta a seguir cuando en el curso de la laparotomía se encuentra una pancreatitis aguda. En esta situación algunos cirujanos se limitan a cerrar inmediatamente una vez confirmada la naturaleza del proceso. Otros prefieren aprovechar la intervención para revisar las vías biliares y practicar colecistostomía , colecistectomía o drenaje del colédoco (99). Algunos aconsejan realizar una colangiografía preoperatoria, previa aspiración de la bilis para no incrementar la presión en el árbol biliar, actuando en cada caso según el estado general del enfermo y la experiencia del operador, pero evitando siempre lesionar la región de la ampolla de Vater (357).

Se admite en general que si no existen cálculos la operación sobre la vía biliar no tiene razón de ser y desde luego la mayoría de los cirujanos creen que están contraindicados el drenaje y desbridamiento glandular durante la fase aguda por la alta mortalidad que ocasionan.

b) Pancreatectomía:

A pesar de lo que acabamos de referir algunos autores como Lawson (345) y Norton (245) han preconizado recientemente la pancreatectomía total o subtotal en fase precoz para los

casos severos de pancreatitis necrótico-hemorrágica. Se fundan en que así se suprime el órgano enfermo y la fuente de productos tóxicos que ocasionan las alteraciones sistémicas, es decir se suprime quirúrgicamente la enfermedad. Estos y otros autores han llevado a la práctica sus teorías y ya existen unos doscientos casos operados con cifras de mortalidad próximas al 30-40% (380).

Así mismo se ha propuesto el drenaje del conducto torácico para evitar el paso a la circulación general de la linfa que viene del peritoneo, por su alto contenido en fermentos pancreáticos activados y sustancias vasoactivas (359).

Es probable que los actuales métodos de anestesia y reanimación postoperatoria hagan prosperar estas nuevas técnicas quirúrgicas. No obstante todavía han de reservarse para casos escogidos por su mayor gravedad, es decir para aquellos que empeoran rápidamente a pesar del tratamiento conservador, pues son los que presentan una mortalidad superior al 50%.

2.- Tratamiento de las complicaciones:

Algunas complicaciones locales como pseudoquistes, abscesos, obstrucción duodenal y hemorragias requieren la intervención quirúrgica para su resolución. La mayoría de estas alteraciones aparecen después de la fase aguda, habitualmente tras dos o tres semanas de enfermedad, y ya fueron expuestas

con relativa amplitud en el capítulo anterior. Tampoco vamos a entrar en detalles sobre las diversas técnicas quirúrgicas empleadas, pues se sale de nuestro campo, pero sí haremos unas consideraciones generales.

Resumiendo podemos decir que el drenaje quirúrgico es fundamental para los pacientes con abscesos pancreáticos o retroperitoneales. La determinación del momento adecuado para intervenir puede ser difícil, pero ya vimos que si el absceso no es drenado adecuadamente el paciente fallece irremediablemente por sepsis o perforación (113).

Los enfermos con íleo u obstrucción duodenal morían hace años por inanición si no se instauraba una gástroyeyunostomía para alimentarles. A menudo esta técnica se combinaba con la colecistostomía y constituía la llamada "triple ostomía" (373). Sin embargo, en la actualidad los avances en nutrición parenteral hacen innecesarias estas técnicas. Así White (380) mediante hipernutrición intravenosa ha conseguido realizar secuestrectomías tardías con pacientes en perfectas condiciones nutricias, obteniendo una mortalidad del 20%.

Cuando se desarrolla un pseudoquiste la cirugía es menos urgente y se debe seguir una conducta conservadora durante algunas semanas. Como indicó Warren (374) hace ya varios años, el engrosamiento o maduración de la cápsula del pseudoquiste, hasta ser capaz de resistir las suturas, requiere de

cuatro a seis semanas. Esto es necesario para realizar un drenaje interno del pseudoquiste pancreático mediante anastómosis a una víscera hueca: estómago, duodeno o yeyuno. Cuando la pared no tiene la consistencia precisa o es muy delgada no hay más remedio que hacer un drenaje externo mediante drenes y tubos de caucho que descompriman eficazmente la cavidad, aunque suelen ocasionar fístulas pancreáticas de mal pronóstico (372).

3.- Prevención de las recurrencias:

La cirugía durante la fase de convalecencia es una de las maneras más eficaces de prevenir las recurrencias de la pancreatitis. Normalmente la erradicación de las enfermedades del tracto biliar evita nuevos episodios de pancreatitis. Por ello si se ha demostrado la existencia de colelitiasis debe realizarse una colecistectomía con colangiografía peroperatoria.

Sin embargo es aconsejable retrasar la colecistografía hasta pasado un mes del comienzo de la enfermedad, pues en ese período puede observarse que algunas vesículas radiológicamente, excluidas son normales en la intervención (357). El intervalo de espera para la operación, en los casos no complicados de ictericia obstructiva, se aconseja que sea de cuatro a seis semanas como mínimo (99).

En los pocos casos que se demuestre la existencia de un adenoma paratiroideo como causante de la pancreatitis, su extirpación evitará las posibles recurrencias.

CAPITULO X.

"Encefalopatía pancreática".

GENERALIDADES:

Las encefalopatías diversas constituyen un grupo numeroso dentro de la neurología, en este polifacético y abigarrado grupo debemos incluir la encefalopatía pancreática. Dada la complejidad de estas enfermedades, resulta de interés el hacer una breve exposición de las características generales de estos cuadros y con los que ha de hacerse el diagnóstico diferencial de la Encefalopatía pancreática.

En general, se admite que todas las encefalopatías vienen definidas por un trastorno mayor o menor de la conciencia y de unos signos neurológicos de exploración que permiten la tipificación de cada caso individual.

Las encefalopatías cabría clasificarlas como los trastornos de la conciencia que, en general, no causan signos de focalidad o de lateralización. Dentro de éstas, podría aun separar dos grupos:

- A.- Enfermedades que no causan signos neurológicos de focalidad o lateralización, ni alteraciones en el contenido celular del L.C.R.
1. Intoxicaciones (alcohol, barbitúricos, opiáceos, etc.)
 2. Trastornos metabólicos (cetoacidosis diabética, uremia, crisis addisoniana, coma hepático, hipoglucemia, hipoxia).

3. Infecciones generalizadas (neumonía, fiebre tifoidea, paludismo, síndrome de Waterhouse-Friedericksen).
4. Shock de cualquier causa y descompensación cardíaca en ancianos.
5. Epilepsia.
6. Encefalopatía hipertensiva.
7. Hipertermia e hipotermia.
8. Concusión.

B.- Enfermedades que causan irritación meníngea con presencia de sangre o aumento de leucocitos en el L.C.R., generalmente sin signos focales o de lateralización.

1. Hemorragia subaracnoidea (rotura aneurisma, traumática).
2. Meningitis aguda bacteriana.
3. Algunas formas de encefalitis a virus.
4. Leucoencefalitis hemorrágica aguda.

A.- Enfermedades que no causan signos focales o de lateralización, ni alteraciones en el contenido celular del líquido cefalorraquídeo.

1. Consideraciones previas.

Por definición, en este grupo incluimos una serie de padecimientos que causan coma, pero que cursen sin signos fo-

cales ni de lateralización. No obstante, hay que tener en cuenta enfermedades neurológicas previas del paciente, que le hayan dejado signos focales demostrables en la exploración neurológica y que, sin embargo, no tengan relación con la situación del coma en el momento de su valoración. De esta forma, enfermos con secuelas de accidentes cerebrovasculares anteriores presentarán focalidad neurológica, aunque la causa del coma a valorar no tenga relación alguna, como una encefalopatía hepática o una intoxicación por barbitúricos.

Por otra parte, lesiones previas del árbol vascular encefálico condicionan zonas de menor resistencia al insulto metabólico productor del coma, provocando signos de focalidad pasajera o permanente que pueden inducir a error en la valoración del enfermo comatoso. Esta situación se observa con frecuencia en los enfermos de edad avanzada y que se presentan con un coma hipoglucémico, hipóxico o secundario a una disminución del gasto cardíaco con caída de la perfusión cerebral (275,276).

Las alteraciones metabólicas que conducen al coma, pueden ser primarias de las células neuronales o gliales, y secundarias a un trastorno metabólico generalizado.

2. Clasificación.

I. Coma por alteraciones intrínsecas de las neuronas o de las células de la neuroglía.

A. Enfermedades de la sustancia gris: Jakob-Creutz-

feldt, Pick, Alzheimer, corea de Huntington, epilepsia mioclónica progresiva, lipoidosis.

B. Enfermedades de la sustancia blanca: Schilder, Marchiafava-Bigmani, leucodistrofias.

II. Coma secundario a padecimientos metabólicos sistémicos.

A. Disminución del aporte de O_2 , sustratos o cofactores metabólicos:

1. Hipoxia (disminución del aporte de oxígeno al cerebro con circulación cerebral -CC- normal).

- por disminución del aporte de oxígeno (disminución en la pO_2): enfermedad pulmonar, hipoventilación alveolar, caída de la pO_2 atmosférica.
- disminución del contenido total de oxígeno con pO_2 normal: anemia, narcosis por CO, methemaglobinemia.

2. Isquemia (bloqueo diseminado multifocal de sangre al encefalo).

- disminución de CC como consecuencia de caída del gasto cardiaco.
- disminución de CC por caída de resistencia periférica en la circulación general.
- disminución de CC por aumento de la resistencia periférica en la circulación general.

- disminución de CC por oclusiones diseminadas de pequeños vasos.

3. Hipoglucemia.

4. Déficit de cofactores.

B. Enfermedades de órganos y sistemas diferentes al encéfalo:

1. No endocrinos (hígado, riñón, pulmón).
2. Endocrinos (hipófisis, tiroides, suprarrenales, paratiroides).
3. Otros (neoplasias, porfirias).

C. Venenos exógenos:

1. Sedantes (barbitúricos, hipnóticos, tranquilizantes, bromuros, etanol, anticolinérgicos, opiáceos).
2. Tóxicos ácidos o con metabolitos ácidos (paraldehído, metanol, etilenglicol, cloruro amónico).
3. Inhibidores enzimáticos (metales pesados, fosfatos orgánicos, cianuros, salicilatos).

D. Anomalías del medio ácido-base o hidroelectrolítico del SNC.

E. Enfermedades que producen toxinas o inhibición enzimática del SNC (meningitis, encefalitis, hemorragia subaracnoidea).

F. Regulación alterada de la temperatura.

3. Signos clínicos.

CONCIENCIA. Los aspectos clínicos de las encefalopatías metabólicas en cuanto a la conciencia, se caracterizan por enlentecimiento en la ideación y en la vigilia, que son los signos clínicos más tempranos que preceden al coma. Estos datos son bastante característicos de la enfermedad metabólica, por lo que conviene desglosarlos como sigue: a) Alerta, disminución de la vigilia, tendencia a dormir en exceso, evitan leer y pensar; tienen respuestas inteligentes; b) Orientación, se van perdiendo, a medida que progresa la alteración de la conciencia, la orientación espacial, temporal, respecto a sí mismos y a terceras personas; c) La cognición y atención están alteradas, pierden el sentido de los refranes populares y son incapaces de repetir 3-4 cifras al revés; d) pierden la memoria reciente; e) Presentan una apatía general, aunque a veces se muestran turbulentos y es frecuente que tengan ideas ilusorias.

La patogenia de la alteración de la conciencia en estos enfermos se discute: para unos sería dependiente de la cantidad de tejido cerebral afecto y para otros dependería de la pérdida de especificidad de funciones en determinadas áreas cerebrales.

RESPIRACION: Pueden aparecer cambios inespecíficos que traducen alteraciones en el control neurológico de la respiración, no secundarios a la enfermedad general. Pueden presentarse, según la profundidad del coma, apnea posthiperventilación, Cheyne-Stokes,

hiperventilación neurógena. Pueden ser cambios específicos, que dependen de la enfermedad general: a) hiperventilación : secundaria a una acidosis metabólica, sin acidosis en el coma hepático, la sepsis, patología pulmonar, intoxicación por alicilatos; debe distinguirse de la hiperventilación neurógena central y de la hiperventilación psicógena. b) hipoventilación: intoxicaciones por venenos exógenos, hipotermia e hipotiroidismo ; es necesario para su constatación una determinación de pCO_2 mayor de 55 mm Hg.

PUPILAS: Es el criterio aislado más importante para distinguir un coma metabólico de otro estructural: REFLEJO FOTOMOTOR CONSERVADO. Sólo falta en las intoxicaciones antes mencionadas.

MIRADA: En reposo la mirada está al frente o pueden existir suaves movimientos vagos. Salvo en la intoxicación por difenilhidantoina, los reflejos oculomotores (ojos de muñeca y oculo vestibulares) son positivos.

ACTIVIDAD MOTORA: Existen anomalías inespecíficas: paratonía, succión prensil, prensión tónica, hociación, etc., que son comunes a todos los tipos de alteración de la conciencia. Pero pueden aparecer una serie de actividades motoras, específicas de los comas metabólicos: a) temblor: generalmente tosco, de amplias oscilaciones, más manifiesto con las manos extendidas. b) asterixis: es el FLAPPING TREMOR de Adams, característico del coma hepático, aunque no privativo del mismo. c) Mioclono: multi-

focal, afecta a partes de músculos o a grupos musculares, sobre todo de la cara.

4. Diagnóstico diferencial.

a) Con la inconsciencia psicógena; ésta tiene EEG normal, nistagmo a la instilación de agua helada o caliente en oído externo, no reflejos anormales y cierre rápido de los párpados a la apertura forzada.

b) Con el coma estructural, que presente EEG con signos de focalidad, datos alterados de los reflejos de tallo cerebral y generalmente pérdida del reflejo fotomotor.

B.- Enfermedades que causan signos focales y de lateralización, con alteraciones en el recuento celular del líquido cefalorraquídeo.

I. Lesiones supratentoriales que causan coma (275,276).

Para su mejor comprensión es conveniente dividir las en tres grupos:

1. Lesiones que producen coma por una alteración difusa del manto cortical o de la sustancia blanca subyacente sin anormalidad del tallo encefálico, son, generalmente, las lesiones de origen metabólico ya estudiadas.

2. Lesiones destructivas subcorticales bilaterales con

clara selección lesional del rinencéfalo. Es excepcional que estas lesiones se limiten a estas estructuras, acompañándose habitualmente de daño estructural del tronco cerebral.

3. Lesiones expansivas y destructivas de los hemisferios cerebrales, que constituyen el objeto de nuestra descripción.

Las lesiones expansivas supratentoriales son capaces de producir como desplazándose lateralmente hasta comprimir el hemisferio contralateral, o caudalmente, para comprimir el tallo encefálico.

Anatomía de los compartimientos cerebrales: De su estudio anatómico se deduce que: a) Hay factores que limitan la tolerancia al crecimiento expansivo intracraneal: cráneo rígido, ausencia de zonas de expansión y compartimentación intracraneal por la duramadre. La tienda del cerebelo divide el cráneo en dos compartimientos, por su borde anterior, el diencéfalo y sus bordes laterales-dorsales sirven de apoyo al uncus e hipocampo temporales. b) Los cambios de relación entre las incisuras de la tienda del cerebelo y las estructuras que la rodean explican la sintomatología de las lesiones supratentoriales que provocan coma. c) El mesencéfalo ocupa la porción anterior de la tienda y a su vez se relaciona con el III par que transcurre adyacente al uncus y al hipocampo, con la cisterna y con el tronco basilar, que da las arterias cerebrales posteriores que cruzan al III par.

d) La porción posterior del orificio de la tienda lo ocupa el cerebelo.

Fisiopatología: Los factores fisiopatológicos que explican los desplazamientos de las masas encefálicas pueden resumirse en:

1. Factores que aumentan los efectos de las masas intracraneales: la reacción inespecífica del tejido cerebral ante cualquier lesión, lo que incluye proliferación glial, neoproliferación vascular, infiltrado inflamatorio y edema. La reacción ante el desplazamiento y compresión; las masas cerebrales en su crecimiento desplazan los tejidos adyacentes que a su vez se edematizan.

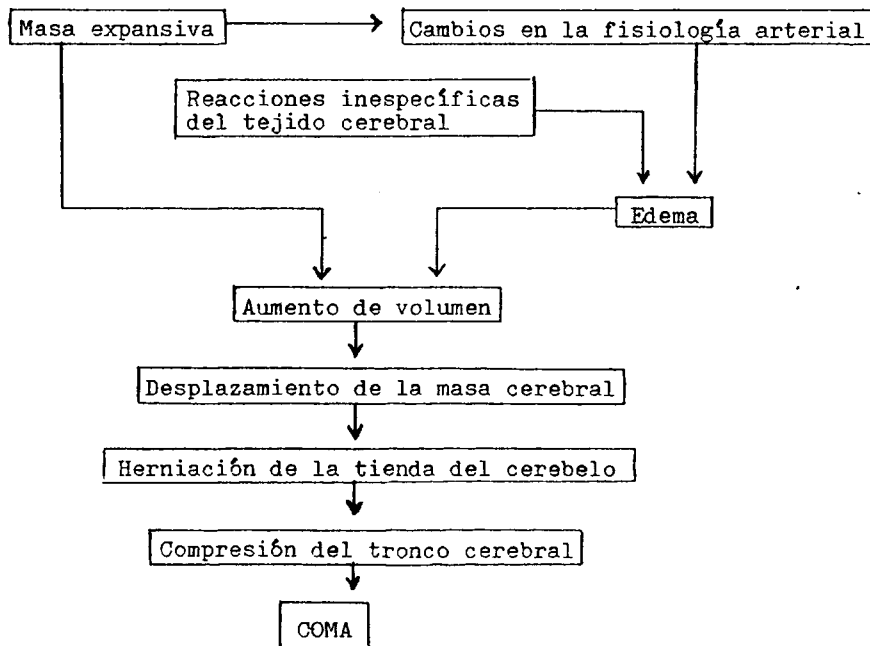
2. Factores vasculares que aumentan los efectos de las masas supratentoriales: la patología expansiva intracraneal altera las propiedades de autorregulación del lecho vascular encefálico, y esto condiciona un vasospasmo con isquemia ante la presencia de sangre, o una vasodilatación en respuesta a la elevación de CO_2 secundaria al metabolismo alterado.

3. Aumento de la presión intracraneal que causa sintomatología al entorpecer la libre circulación sanguínea o del LCR; esto sólo ocurre en las situaciones más avanzadas.

4. Desplazamientos intracraneales en la patogenia del coma. El aumento de volumen de la masa supratentorial condiciona

el desplazamiento obligado de estas estructuras, que necesariamente tienden a salir por el único orificio que hay, es decir, el agujero de la tienda del cerebelo, produciéndose de este modo herniaciones de la masa encefálica a través del agujero de la tienda, ocasionando la compresión e isquemia del tronco cerebral y causando coma.

Resumen de la fisiopatología:



Se distinguen tres tipos de herniación:

Hernia del cíngulo. Ocurre por desplazamiento de un hemisferio; esto hace que el cíngulo se hernie por debajo de la

hoz cerebral, lo que tiene el peligro de compresión con la consiguiente formación de edema.

Hernia central o transtentorial. Herniación del diencéfalo o a través del orificio de la tienda del cerebelo por desplazamiento hacia abajo de los hemisferios cerebrales y de los ganglios basales, que comprimen así al diencéfalo y mesencéfalo rostrocaudalmente.

Hernia del uncus o lateral. En masas expansivas laterales del lóbulo temporal, se desplaza el uncus que se hernia a través del orificio de la tienda del cerebelo, comprimiendo el III par ipsilateral y el mesencéfalo directamente y contra el reborde tentorial del lado opuesto.

En resumen, los cambios patológicos en la mayoría de los encéfalos con lesiones expansivas supratentoriales, consisten en una ausencia de reactividad vasomotora y edema que se disemina a partir de la lesión, al principio radialmente y luego hacia abajo de manera progresiva y contunua. Aun cuando la hernia de la tienda y el desplazamiento hacia abajo dañan finalmente el tallo encefálico, los cambios patológicos tienden a presentarse en un plazo ordenado rostrocaudalmente, así como si una onda avasalladora inexorable fuese produciendo secciones seriadas.

II. Lesiones infratentoriales que provocan coma.

1. Por destrucción del tallo encefálico: provocan coma

todas las lesiones que invaden o destruyen la zona paramediana del tallo encefálico, la más frecuente es la patología vascular cerebral.

2. Por compresión del tallo encefálico: a) por presión directa sobre el techo mesencefálico, generalmente a nivel de la protuberancia (hemorragias cerebelosas), b) por hernia hacia arriba del cerebelo y el mesencéfalo que comprimen las estructuras paramedianas contra el orificio de la tienda del cerebelo y c) por hernia hacia abajo de las amígdalas cerebelosas hacia el agujero occipital, que comprimen el bulbo contra el reborde óseo.

3. Las lesiones, generalmente vasculares, que no afectan la zona paramediana del tronco cerebral no producen coma, aunque sí una gran riqueza en sintomatología neurológica focal. Habitualmente las lesiones destructivas de tronco cerebral van a dar origen a las parálisis alternas (par craneal parético ipsilateral y hemiplejía cruzada). Las lesiones compresivas tienen como normal la bilateralidad de los signos focales.

ENCEFALOPATIA PANCREATICA:

En el curso de las pancreatitis agudas, son relativamente frecuentes las alteraciones neuropsíquicas. En general, la presencia de encefalopatía se considera uno de los signos de gravedad en la evolución de estos enfermos. (25,101,121,204,214)

Aunque en muchos casos el alcoholismo, los trastornos hidroelectrolíticos, la descompensación diabética o simplemente la edad, pueden ser la causa de las manifestaciones neurológicas, aún restan otros casos en que no se descubre ninguno de estos factores; para estos enfermos se reserva el nombre encefalopatía pancreática, pero poco se conoce acerca de los mecanismos patogénicos de la misma.

La primera noción de cambios psíquicos asociados a una pancreatitis es antigua. Se debe a Lovell, (223,224), quien hace mención a ello en dos artículos en 1923 y 1937, donde presenta, sobre argumentos discutibles, la ansiedad como secundaria a disfunción pancreática. Aporta, desgraciadamente sin detalles, un caso de agitación extrema, que sería debido a pancreatitis.

En 1929, Kunos Itsvan (209), reporta un caso anatomo-clínico de pancreatitis aguda, asociado a un síndrome psíquico y neurológico muy polimorfo.

Edelman y Leider (102) en 1936, describen junto a una pancreatitis necrótica con cálculos en colédoco, un cuadro similar a la encefalopatía de Wernicke.

Ninguno de los autores anteriores relacionó la pancreatitis como causa del cuadro neurológico.

La primera descripción exacta de la encefalopatía pan-

creática se establece por primera vez en 1941, gracias a los trabajos de Rothermich y Von Haam (297). Aportan 8 casos, 5 de ellos con estudio anatomopatológico. Apoyándose en ellos, los autores han expuesto una semiología coherente, y han sistematizado el cuadro clínico, apuntando las bases anatomopatológicas y planteado etiología y patogenia de la encefalopatía pancreática.

Las manifestaciones clínicas de sus enfermos comprenden, agitación, con mayor o menor grado de confusión mental, alucinaciones auditivas y visuales, dolor al estiramiento muscular, constante abolición de los reflejos cutaneo-abdominales, Babinski inconstante y graspping tardío.

En algún caso se registraron crisis comiciales.

Estos autores llegaron al diagnóstico de pancreatitis, ante un cuadro de dolor abdominal más o menos intenso y típico, pero con amilasemia superior a 750 U/ml.

Los hallazgos anatomopatológicos, pueden resumirse como sigue: 3 enfermos con Petequias difusas, uno de ellos con focos de desmielinización perivascular; en otros dos casos existían focos hemorrágicos limitados. Estos autores observaron que la avitaminosis podría ser la causa más importante de estas lesiones. Trataron a sus enfermos con dosis elevadas de complejo vitamínico B.

Vogel (367,368 ,369), en 1951, describe un caso de pancreatitis aguda con un florido cuadro neuropsíquico. Postmortem encontró extensas placas de desmielinización perivascular en ambos hemisferios cerebrales.

El mismo autor apunta que reproduce lesiones muy similares en el animal de experimentación, mediante la administración de lipasa intraperitoneal.

A pesar de que la sintomatología de la encefalopatía pancreática puede ser muy similar a la del delirio de abstinencia alcohólica, la mayoría de los autores acepta sin reservas la existencia de encefalopatía difusa secundaria a pancreatitis en cualquiera de sus formas (14 , 19 , 23 , 31 , 68 , 70 , 83 , 84 , 98 , 102 , 118 , 119 , 115 , 148 , 152 , 153 , 193 , 209 , 229 , 235 , 236 , 247 , 248 , 277 , 322 , 327 , 328).

En la década de los años 60, aparecen numerosos trabajos en orden a una mejor comprensión y tipificación de la incidencia y tratamiento de esta entidad (23 , 47 , 46 , 68 , 83 , 84 , 85 , 98 , 133 , 152 , 153 , 209 , 241 , 322 , 339 , 344). Suelen describir un cuadro clínico con onirismo, disartria, sudores, inquietud de extremidades con o sin crisis comiciales.

Así para Schuster (322), en sus enfermos con pancreatitis , en cualquiera de sus formas, se presentan las alucinaciones con más frecuencia (54%) que la diabetes (30%), la insuficiencia

funcional exocrina (34%) y las calcificaciones (17%).

Clínicos y cirujanos franceses se han esforzado en la búsqueda de un tratamiento farmacológico. Ante la curación sin secuelas, los autores afirman que las lesiones deben de ser mínimas. Poilleux (278), Gauthier (133) y Brion (147, 146) han comunicado experiencias favorables con el empleo de inhibidores enzimáticos tipo Cy66 (Trasylol), lo que les llevó a valorar el papel de los enzimas pancreáticos en la posible patogenia de la encefalopatía.

Posteriormente a estos estudios, descripciones aisladas como las de Bunao (49), Sharf (327), Erskine (115) y Stover (344), nos dan a conocer situaciones más o menos peculiares sin que aporten ninguna luz nueva a la patogenia de esta entidad.

En 1977, Johnson y Tong (193), a propósito de un caso de embolismo graso cerebral en el curso de una pancreatitis aguda, hacen una recoplicación de los datos de la literatura y apuntan hacia una serie de vías patogénicas de encefalopatía en el curso de las pancreatitis. Así, valoran el embolismo graso del cerebro, la hipoxia, la hiperosmolaridad y el síndrome de coagulación intravascular diseminada. (295,318,332,352).

A.- Etiopatogenia:

La variedad de teorías etiopatogénicas, se debe al escaso conocimiento de la materia, siendo elaboradas éstas, en

función de unos hallazgos anatomoclínicos, en series muy cortas, y que en ningún caso tenían el valor suficiente como para ser generalizadas.

Nos encontramos con las siguientes teorías, según los distintos autores:

- Rothermich y Von Haam (297), discuten el posible papel directo de los enzimas pancreáticos, pero también se plantean la existencia de un mecanismo indirecto de avitaminosis secundaria a la pancreatitis, atribuyéndole a este último mecanismo el papel prioritario en la producción de encefalopatía pancreática.

- Vogel (366, 367, 368), apunta hacia el papel de la acción enzimática de la lipasa, al descubrir en el hombre las mismas lesiones que provocó de manera experimental en un animal de laboratorio. Al inyectar en el conejo intraperitonealmente tripsina y lipasa, demostró focos cerebrales de desmielinización que eran similares a los obtenidos en el estudio anatomopatológico del cerebro de su paciente, con encefalopatía pancreática.

- Bertrand y cols. (31), sugieren, basándose en los hallazgos anatomopatológicos, un mecanismo anóxico de producción. Lo mismo sucede con Delarue y cols. (83), que encuentran las mismas alteraciones anatomopatológicas, pero en diferente localización.

- Poilleux (278), Gauthier (133) y Brion (47, 46), basaron su tratamiento valorando el papel de los enzimas pancreáticos en la posible patogenia de la encefalopatía. En este sentido, determinaron amilasa en LCR, sin lograr resultados concluyentes. No obstante mantuvieron su teoría en función a respuestas aisladas por tratamientos inhibitorios de enzimas pancreáticos (Cy66).

- Bunao (49), Sharf (327), Erskine (115) y Stover (344), aunque sin aportar datos nuevos sobre la patogenia de la encefalopatía pancreática, exponen una serie de situaciones más o menos peculiares, en las que son de destacar la presencia de ascitis pancreática y pseudoquistes de páncreas. Erskine (115) realiza estudios similares en niños.

- En 1977, Johnson y Tong (193), basándose en un caso de embolismo graso cerebral en el curso de una pancreatitis aguda, hacen recopilación de datos de la literatura, y plantean una serie de posibles vías patogénicas.

Sostienen que la embolia grasa es un hecho demostrado en el curso de las pancreatitis, aunque pudiera no ser demostrable, si transcurre un tiempo superior a 24 horas, y cuyo mecanismo de producción podría ser uno de los siguientes:

- . Directamente por afectación de la circulación cerebral,
- . de modo secundario a través de la hipoxemia, cuando

el embolismo graso es secundario y afecta al territorio pulmonar,

- . o por puesta en marcha un cuadro de coagulopatía de consumo.

- Hay también descritos cuadros de hiperosmolaridad secundarios a pancreatitis que podrían ser causantes de las alteraciones neuronales.

Las alteraciones hidroelectrolíticas inherentes al curso de las pancreatitis agudas, podrían por sí mismas alterar la función de la membrana celular.

Cualquiera de estas dos últimas situaciones, justificaría una lesión metabólica cerebral, capaz de remedar un cuadro clínico similar al descrito en la encefalopatía pancreática.

Otros autores sostienen que la lipasa podría actuar por un mecanismo directo destruyendo la mielina, o mediante la liberación de ácidos grasos de cadenas media y corta, cuyo papel tóxico a nivel cerebral, ha sido ampliamente estudiado en el curso de la encefalopatía hepática. Por otro lado, la lipasa podría provocar, la liberación de grasa neutra del peritoneo, y facilitar el embolismo cerebral, ocasionando las lesiones perivasculares. (118,139).

B.- Anatomía Patológica:

Con los datos de la literatura, no se puede plantear

ningún patrón específico lesional del sistema nervioso.

Las descripciones aisladas detallan hallazgos variados de diversa localización, aunque en general predominan las lesiones de localización perivascular, en el sentido de focos hemorrágicos y de desmielinización. (78, 332).

Tiene valor resaltar que las descripciones anatomopatológicas, lógicamente sólo se refieren a casos muy graves en que se realizó estudio necrópsico, falleciendo los enfermos a causa de la pancreatitis y sus complicaciones generales, más que en relación con la presencia de encefalopatía pancreática.

En este sentido, las descripciones de los diversos autores, pueden resumirse como sigue:

- Kunos Itsvan (208), reporta un caso de pancreatitis aguda con estudio necrópsico, en el que se describen edema cerebral y necrosis grasa enfocos a nivel del páncreas.

- Rothermich y Von Haam (297), describieron 8 casos de encefalopatía pancreática, 5 de los cuales tenían estudio anatomopatológico. Los hallazgos fueron importantes, y podrían resumirse de la siguiente forma: 3 enfermos con petequias difusas, uno de ellos con focos de desmielinización perivascular; en los otros 2 casos, existían focos hemorrágicos limitados.

- Vogel (366 , 367 , 368), en el estudio postmortem de un caso de encefalopatía pancreática, encontró necrosis pancreática severa, y hemorragias en tejido peripancreático. En cerebro los hallazgos fueron desmielinización macular difusa en ambos hemisferios, con un máximo perivascular. Con Sudán, aparecen embolias grasas intravasculares.

- Bertrand y cols. (31), encuentran en estudios necrópsicos placas de encefalomalacia con desmielinización, intensa reacción macrofágica y petequias dispersas en el pie de la protuberancia, en el archicerebelo y en los haces blancos adyacentes.

- Delarue y cols. (83), describen hallazgos más o menos similares pero situando las alteraciones preferentemente a nivel de tálamo y córtex.

- Johnson y Tong (193) encuentran un caso de embolismo graso cerebral en el curso de una pancreatitis aguda.

Estos autores sostienen que quizá el embolismo graso no ha sido demostrado en otros casos de la literatura, debido al tiempo transcurrido entre el inicio de las manifestaciones clínicas y el momento del estudio necrópsico.

•
C.- Manifestaciones Clínicas:

La primera descripción más o menos sistematizada del

cuadro clínico, se debe a Rothermich y Von Haam (297). Para estos autores, las manifestaciones clínicas comprenden mayor o menor grado de confusión mental con agitación, o predominando la forma depresiva con pérdida de conocimiento. Se acompañan de un cortejo alucinatorio (alucinaciones auditivas y visuales), disartria, ansiedad, mirada perdida, breves intervalos lúcidos, y en el plano neurológico inquietud en los cuatro miembros con dolor al estiramiento muscular, reflejos vivos, abolición constante de los reflejos cutáneo-abdominales, Babinski inconstante y grasping tardío. En algún caso se registraron crisis comiciales.

En la evolución coexisten una serie de recaídas y de mejorías. La mayor parte de los enfermos tiene cambios digestivos paralelos, más o menos antiguos y generalmente mal etiquetados.

Estos autores basan el diagnóstico de pancreatitis en un cuadro de dolor abdominal más o menos intenso y típico, pero con amilasemia superior a 750 U/ml o por la observación de las lesiones anatómicas.

Anteriormente a esta descripción ningún autor relacionó la pancreatitis como causa del síndrome neurológico.

Kunos Itsvan (208) aportó un caso anatomoclínico súbito, con vértigos, cefalálgias, confusión agitada y crisis tónico-clónicas.

Lovell (224), describió un caso de agitación extrema.

Ambos casos aparecieron en el curso de una pancreatitis aguda.

En el caso de Vogel (366, 367, 368), presenta una pancreatitis aguda con un cuadro neuropsíquico muy florido. Tras una simpatectomía por hipertensión arterial, aparece pérdida de conocimiento con arreflexia y falta de tono en la musculatura facial y de extremidades. Se encontró necrosis pancreática y desmielinización perivascular a nivel cerebral.

En los años 60, aparecen varios trabajos en este sentido. Schuster (324) encuentra en sus enfermos mayor frecuencia de alucinaciones que de otras complicaciones en el curso de las pancreatitis, como diabetes, insuficiencia funcional exocrina, o calcificaciones pancreáticas (53%, 30%, 34%, 17% respectivamente).

El síndrome neurológico, según el criterio de la mayoría de los autores, suele presentarse como un cuadro clínico bastante complejo y que generalmente no responde a ninguna sistematización de origen focal. Pueden observarse desde el principio del cuadro, obnubilación, confusión, estupor y coma, siendo frecuente un estado de agitación predominantemente nocturno.

Las alucinaciones auditivas y visuales son un hecho

relevante del cuadro clínico, apareciendo con mayor frecuencia las visuales, y siendo ambas de predominio nocturno.

Han sido descritas asimismo crisis comiciales, tónicas o clónicas, que no se presentan en todos los enfermos, así como espasmos musculares difusos.

En ocasiones aparecen signos focales de lateralización, como afasia, hemiparesia y alteraciones pupilares.

Son hallazgos ocasionales los movimientos coreoatetósicos, hemibalismo, y rigidez de descerebración sostenidos durante un período prolongado de tiempo.

La presión del LCR suele ser normal.

El trazado electroencefalográfico está alterado casi de modo constante, aunque de manera no específica, mostrando habitualmente un ritmo más lento del patrón de registro y ocasionalmente signos focales, congruentes con las manifestaciones clínicas.

D.- Pronóstico y línea terapéutica:

En general, no se ha establecido ningún criterio que relacione la gravedad de la pancreatitis con la presencia o no de encefalopatía, y así mismo el pronóstico de su curso independiente del cuadro general de la pancreatitis.

En cuanto al tratamiento, se han ensayado diferentes pautas terapéuticas, en función del mecanismo etiopatogénico considerado por cada uno de los autores.

Así Rothermich y Von Haam (297), basándose en su teoría de avitaminosis, como causa de la encefalopatía pancreática, trataron a sus enfermos con vitamina PP y complejo vitamínico B, fundamentalmente con vitamina B₁, con lo que lograron cierta mejoría clínica.

Los autores franceses (47, 46 ,133 ,278), basándose en teorías etiopatogénicas enzimáticas, han comunicado experiencias favorables con el empleo de antitripsicos tipo Cy66 (Trasylol).

En general, no ha existido una línea terapéutica uniforme, los resultados obtenidos carecen de paralelismo y, en el momento actual, no pueden obtenerse datos que inclinen en una u otra forma el tipo de tratamiento.

*Estudio prospectivo
de la*
ENCEFALOPATIA PANCREATICA

CAPITULO XI.

"Material y métodos".

A primeros de 1976, por indicación del Prof. Gilsanz, comenzamos un estudio prospectivo sobre la pancreatitis aguda para estudiar la incidencia de los trastornos neuropsíquicos relativamente frecuentes en el curso de las mismas, valorar su cuadro clínico, intentar obtener algún dato objetivo de diagnóstico diferencial respecto a otros cuadros psico-neurológicos, y, por último, esforzarnos en esclarecer los factores patogénicos de dicho cuadro, la Encefalopatía Pancreática.

El primer problema que nos planteamos fue conseguir un material de la mayor homogeneidad posible, para lograrlo establecimos unos criterios que nos permitieran seleccionar enfermos y valorar su gravedad de manera uniforme. Así mismo, programamos una conducta terapéutica común para todos los pacientes, pero que pudiera adaptarse a las necesidades individuales de cada enfermo respetando algunas normas. Con dichas normas elaboramos un protocolo que se mantuvo vigente, con escasas variaciones, durante cinco años consecutivos; de esta manera pudimos estudiar personalmente 140 enfermos, 65 de los cuales padecían de pancreatitis aguda y, de estos últimos, 22 presentaban encefalopatía pancreática. Los restantes enfermos constituyeron grupos de control para las determinaciones de laboratorio.

Durante el segundo semestre de 1980, siguiendo la dirección del Prof. Gilsanz y merced a una beca de investigación, estuvimos trabajando bajo la dirección del Prof. Müller-Wieland, en "Universitäts Krankenhaus Eppendorf" de la Universidad de

Hamburgo (República Federal de Alemania), con el fin de aplicar en nuestros casos y en los de dicho centro universitario métodos analíticos que no se encontraban disponibles en nuestro país. Esta estancia en Alemania nos permitió incrementar el número de casos estudiados, así como completar con importantes datos analíticos nuestro estudio global.

Inicialmente, basamos nuestro estudio en las alteraciones enzimáticas que pudieran aparecer en el LCR de los enfermos con cuadros abdominales de pancreatitis. Se eligió el estudio de las alteraciones enzimáticas ya que dos hechos son los más llamativos en el curso de las pancreatitis agudas: las intensas y profundas alteraciones de la circulación y los líquidos corporales y, por otro lado, el descarrilamiento enzimático. Las alteraciones circulatorias y de los líquidos corporales no son específicas de las pancreatitis, lo que no sugería que fuera la causa, a priori, de la encefalopatía pancreática primaria, y, además, estas alteraciones podían someterse rápidamente a estricto control en base a las terapéuticas actuales. Sin embargo, el descarrilamiento enzimático sí es una peculiaridad de las pancreatitis agudas y, obviamente, su repercusión en el SNC de estos enfermos podía tener una demostración en el LCR. Por estas razones apuntadas planteamos nuestra tesis estudiando el LCR de todos los enfermos que ingresaran con pancreatitis agudas y cuadro compatible con encefalopatía pancreática. Este planteamiento de la determinación de enzimas en

LCR, que en nuestro conocimiento no se había realizado sistemáticamente en estos enfermos en la literatura consultada, nos enfrentaba a los siguientes problemas, dimanados de lo inédito del estudio: a) Método de determinación enzimática de lipasa y amilasa en LCR, que estaban estandarizados; b) Valores normales de estas enzimas en el LCR, refiriéndonos a sujetos sanos, pacientes con pancreatitis aguda sin cuadro psicótico y, claro está, a los enfermos con encefalopatía pancreática. Para resolver estos problemas manteniendo la homogeneidad de las series de estudio, precisábamos seleccionar al azar enfermos con pancreatitis aguda sin encefalopatía que nos sirvieran de testigos frente a los pacientes con encefalopatía. Con esta idea seleccionamos con criterios uniformes, que a continuación se describirán, todos los pacientes con pancreatitis agudas, separándolos posteriormente en dos grupos según se presentaran o no alteraciones neuropsíquicas. También seleccionamos un grupo numeroso de enfermos control, que no presentaron ningún tipo de patología abdominal; en general, precisaron de punción lumbar por otras razones, habitualmente de accidentes cerebrovasculares, algunos casos de enfermos funcionales, previo permiso y asmáticos. Posteriormente, formamos un último grupo de enfermos con cuadro de inicio brusco y psicopatía, y al que, únicamente, se exigieron dos cosas: ser infecciones agudas en alcohólicos y con síndrome de abstinencia. A continuación exponemos los criterios diagnósticos que han servido para la selección de estos grupos de enfermos.

En el presente capítulo sólomente expondremos el método seguido, pues las características de los pacientes: edad, sexo, etiología, etc, están recogidos en el capítulo de resultados.

1.- Selección de enfermos: criterio diagnóstico. La mayor parte de los casos incluidos en el estudio fueron seleccionados entre los enfermos atendidos en el Servicio de Urgencia del Hospital Clínico, donde se recogen la mayoría de las urgencias del sector suroeste de Madrid y poblaciones limítrofes. Los restantes casos incluidos en el estudio proceden de los seleccionados entre los enfermos atendidos en el Hospital Universitario de Hamburgo.

Los criterios empleados para diagnosticar la pancreatitis aguda y decidir su inclusión en nuestro programa se mantuvieron invariables a lo largo de los años que duró el estudio. Básicamente el diagnóstico se hizo por la existencia de un cuadro típico de dolor abdominal con una franca elevación de la amilaseemia, en ausencia de otro proceso que pudiera explicar ambas alteraciones. El único síntoma que se consideró imprescindible fue la existencia de dolor abdominal, sin precisar una localización, o irradiación determinadas, ni la existencia de otras alteraciones propias de la enfermedad y que ya fueron descritas en los capítulos precedentes. Naturalmente, se valoraron todas las características del dolor abdominal y síntomas acompañantes a fin de precisar el diagnóstico diferencial con

el resto de los procesos dolorosos abdominales.

La determinación de amilasa sérica fue realizada en todos los casos por el Laboratorio de Urgencia del Centro Hospitalario, empleando el método Wohlgemuth (valores normales hasta 32 u. por 100 ml). Se consideraron casos muy probables de pancreatitis aguda aquellos que presentaban un valor superior a las 500 unidades. En cambio los pacientes que presentaban un cuadro clínico típico, pero con elevaciones menores de 500 u.W. fueron sólo considerados como sospechosos. Para decidir la inclusión de estos últimos en el estudio exigimos que tuvieran elevación de la amilasa urinaria (orina de una micción o en 2 horas) superior a 500 u.W. (valor normal del Laboratorio hasta 64 u. por 100 ml).

Por último, antes de concluir el diagnóstico de pancreatitis aguda, se hizo el diagnóstico diferencial con otros procesos capaces de provocar dolor abdominal, vómitos e hiperamilasemia. De forma especial nos esforzamos en excluir la existencia de apendicitis aguda, perforación gástrica o intestinal u obstrucción intestinal, infarto mesentérico y administración de opiáceos. En la mayoría de los casos la exclusión se pudo realizar por la exploración clínica y la radiografía simple del tórax y del abdomen, al descartar la presencia de neumoperitoneo, niveles hidroaéreos múltiples con ruidos intestinales de lucha o la existencia de un vientre en tabla. En algu-

nos enfermos de difícil diagnóstico diferencial se recurrió a técnicas auxiliares como paracentesis con aguja, determinando amilasa en líquido peritoneal así como la presencia de sangre o bilirrubina; en otras ocasiones el TAC y/o ECO abdominal y, excepcionalmente, la arteriografía mesentérica fueron una ayuda valiosa para establecer el diagnóstico definitivo.

Los casos de diagnóstico dudoso, en que se descubrió la pancreatitis en el curso de una laparotomía exploradora, no fueron incluidos en el estudio. Por otra parte, tampoco se incluyeron enfermos con pancreatitis aguda producida por traumatismo abdominal o secundaria a intervención quirúrgica. La razón de no incluir este tipo de pancreatitis fue conseguir una mayor homogeneidad de la serie, pues los casos postraumáticos o postquirúrgicos suelen ser extraordinariamente graves.

Al igual que los criterios para el diagnóstico de pancreatitis aguda, los empleados para el diagnóstico de encefalopatía pancreática, se mantuvieron constantes a lo largo del estudio. Se consideraron las manifestaciones psíquicas de manera especial. De esta forma, se incluyeron todos los enfermos con alteración del estado de conciencia, en los que la exploración clínica no demostró rigidez de nuca ni alteraciones en la celularidad del líquido cefalorraquídeo. Las alucinaciones visuales o auditivas fueron consideradas aisladas o en compañía de otras manifestaciones suficiente motivo de selección. Mayor dificultad tuvo objetivar el valor de agitación psicomotriz, muy fre-

cuenta en estos casos; en esta situación, se seleccionaron los enfermos si tenían alguna otra manifestación psíquica o neurológica acompañante. La agitación aislada, sólo motivo la inclusión, cuando, por intensa, precisó de la intervención médica inmediata para su control. Se incluyeron así mismo todos los enfermos que presentaron signos de focalidad neurológica, crisis epilépticas o movimientos anormales, que no pudieran explicarse por otra causa. Lógicamente, sólo se valoraron las manifestaciones anteriormente descritas cuando se presentaron en el curso de la pancreatitis aguda.

Por otra parte, se puso especial cuidado en la exclusión de enfermos, cuyos síntomas y signos pudieran tener alguna explicación ajena a la existencia de pancreatitis. Con este espíritu se excluyeron todos los enfermos con antecedentes de psicopatías previas, independientemente de su intensidad y curso, los pacientes mayores de 70 años de edad, considerando que la presencia de arteriosclerosis junto con el cuadro de pancreatitis aguda podría condicionar alteraciones del comportamiento o síntomas neurológicos francos y en quienes su origen en la pancreatitis aguda sólo sería harto discutible. También se excluyeron los enfermos en que se presentaron trastornos hidroelectrolíticos especialmente graves y cuyo control no fuera posible durante las primeras doce horas de tratamiento. Se excluyeron también todas las pancreatitis agudas en las que el alcoholismo era el factor patogénico evidente. Sin embargo,

este criterio que se mantuvo en todos los enfermos seleccionados del Hospital Clínico de Madrid, no se siguió en la selección de enfermos en el Hospital Universitario de Hamburgo; la razón de este cambio se basó en que en esta fase final del estudio contábamos con nuevos datos objetivos de diagnóstico de encefalopatía pancreática. Su aplicación nos permitió diferenciar el delirium tremens secundario a la abstinencia alcohólica de la genuina encefalopatía pancreática.

Con estos criterios seleccionamos 43 enfermos de pancreatitis aguda, y que aceptaron la realización de punción lumbar que no fueron todos los enfermos de pancreatitis aguda atendidos en nuestros centros, pero constituyeron un grupo suficientemente numeroso para utilizarle como muestra comparativa con el otro grupo de enfermos con pancreatitis aguda y que cumplían nuestros criterios diagnósticos de encefalopatía pancreática. Así conseguimos reunir 22 pacientes con encefalopatía pancreática; este grupo representa la totalidad de enfermos con encefalopatía pancreática estudiados durante estos años en ambos Hospitales.

Además de estos dos grupos de pacientes afectados de pancreatitis aguda, seleccionamos otro grupo de enfermos sin patología abdominal ni trastornos psíquicos y que fueron incluidos como grupo control. De esta manera se estudiaron 63 pacientes.

Finalmente, formamos un grupo misceláneo compuesto por pacientes con grave patología abdominal, confirmada quirúrgicamente y que durante el preoperatorio desarrollaron algún tipo de alteraciones neurológicas; en un caso la confirmación de la patología abdominal se obtuvo en la necropsia. Todos estos enfermos eran alcohólicos y el cuadro neuropsíquico era compatible con delirium tremens.

2.- Sistemática seguida con los exámenes clínicos y exploraciones complementarias. Además de la exploración general del paciente, se mantuvieron escrupulosamente la recogida de constantes biológicas: pulso, tensión arterial y temperatura cuatro veces al día; recogida diaria de orina y del líquido obtenido por aspiración gástrica. Se exploró diariamente a cada paciente, valorando la marcha del cuadro abdominal y el curso de las manifestaciones psiconeurológicas en los enfermos con encefalopatía.

El protocolo seguido para la realización de determinaciones complementarias, tanto analíticas como radiológicas ha sido el siguiente:

- A) Los días 1º y 2º del ingreso se han estudiado sistemáticamente:
- Hematocrito, leucocitos, hemograma.
 - Urea, glucemia, calcio, amilasa sérica, sodio, potasio, cloro y bicarbonato.

- Amilasuria en orina de dos horas (una micción).
- Radiografías de tórax y abdomen en pié, supino y decúbito lateral izquierdo con rayo horizontal.
- Gasometría arterial.
- Electrocardiograma (ECG).

B) Se completa el estudio durante los días siguientes de hospitalización:

- Lipasa sérica, SMA-12, proteinograma y sistemático de orina.
- Estudio de coagulación.
- Aclaramiento de creatinina/ aclaramiento de amilasa.

C) Durante los días de tratamiento se han realizado los siguientes controles:

- día 3º: hematocrito, hemograma, ures, glucosa, calcio, sodio, potasio, cloro, bicarbonato y amilasa sérica.
- día 6º: sistemático de sangre, SMA-12, amilasa, lipasa, ionograma, sistemático de orina, gasometría arterial, electrocardiograma, radiografías de tórax y abdomen igual que al ingreso.
- días 6º al 12º:
Ecografía abdominal, gastroduodenal y TAC.

- día 14^o: se repite el control del día 6^o y además, estudio de coagulación, fosfolípidos, triglicéridos y ácidos grasos libres.
- día 90^o: Revisión general y controles finales.

3.- Exploraciones especiales. Denominamos especiales a las exploraciones que a continuación vamos detallar, ya que no son habituales en el curso de las pancreatitis y, sin embargo, constituyen la etapa primordial de nuestro estudio.

En todos los enfermos afectos de encefalopatía y pancreatitis aguda se les realizó una punción lumbar en las primeras 24 h. en que se realizó el diagnóstico de las manifestaciones neuropsíquicas. Las determinaciones realizadas en el L.C.R. incluyeron un estudio sistemático del mismo, (proteínas, células, glucosa, xantocromía, Pandey, etc), y, por otra parte, se realizó la determinación de lipasa en todos los casos. Inicialmente realizamos también la determinación de amilasa, pero en estos pacientes y en el resto de los grupos los valores fueron indetectables, como Brion ya había descrito (46). Por este motivo esta determinación no se realizó en las dos terceras partes de los casos y, por tanto, no se incluye en el presente estudio.

Se realizó así mismo punción lumbar en los enfermos afectados de pancreatitis aguda y sin encefalopatía, que habían sido previamente seleccionados, el 4^o día del curso de su en-

fermedad. En estos pacientes se realizaron las mismas determinaciones que en el grupo anterior.

La punción lumbar y el estudio del L.C.R. fue practicada en todos los pacientes que formaron el grupo control. Las determinaciones fueron las mismas que en los otros dos grupos. La composición de este grupo está detallada en el capítulo de resultados y la punción se practicó con el consentimiento de los enfermos. Se repitió la punción lumbar al 10^o día.

El estudio del L.C.R., con el protocolo ya expuesto, también se hizo en todos los casos del grupo misceláneo.

Las determinaciones de lipasa en L.C.R. fueron llevadas a cabo en la totalidad de los enfermos, como acabamos de exponer. Sin embargo, sólo en los enfermos seleccionados en el Hospital Universitario de Hamburgo pudimos practicar la valoración de isolipasa pancreática. La determinación de lipasa se basa, como detallaremos más tarde, en la valoración de la actividad biológica de la lipasa contenida en la muestra a estudiar. Esta actividad se debe a la suma de las actividades de isolipasas tisulares, sanguíneas y, por supuesto a la isolipasa pancreática. Nuestra estancia en Hamburgo tuvo como objeto la determinación de isolipasa tanto en sangre como en LCR en los enfermos con pancreatitis aguda, con y sin encefalopatía.

Así realizamos determinaciones isoenzimáticas en 12 casos de encefalopatía pancreática, en 18 de pancreatitis aguda

sin encefalopatía y en 25 enfermos del grupo control. Todos los enfermos incluidos en este grupo "alemán" fueron seleccionados y seguidos con el mismo protocolo que los pacientes "españoles".

En el grupo de enfermos con encefalopatía pancreática se obtuvo un registro electroencefalográfico el mismo día de realizar la punción lumbar. Dicho registro se repitió al cese de las manifestaciones neuropsíquicas o a la semana de su comienzo. Con un segundo trazado electroencefalográfico interpretado como normal, se repitió la punción lumbar y estudio enzimático del L.C.R.

En los casos de difícil diagnóstico neurológico se completó el estudio con TAC-cerebral.

4.- Valoración de la gravedad. Se realizó en todos los casos en el momento del ingreso.

Se ha estimado cuantitativamente la gravedad del cuadro general de las pancreatitis en el momento del diagnóstico de la encefalopatía y la realización de la primera punción lumbar.

Estos criterios se basan en conceder mayor puntuación (10 puntos) a las complicaciones que con mayor frecuencia han sido causa de éxitus en las series de pancreatitis estudiadas en nuestro Servicio, según los datos de la literatura y nuestra propia experiencia. Hemos distribuido el resto, hasta un total

de 12 parámetros que clasifican a nuestros enfermos en leves, moderados o graves, en una proporción muy similar a la de los autores consultados. (269)

- . Los enfermos considerados como leves, han recibido una puntuación entre 0 y 3 en la escala de gravedad.
- . Los enfermos considerados como moderados, han recibido la puntuación entre 4 y 10 en la escala de gravedad.
- . Los enfermos considerados como graves, han recibido la puntuación superior a 10 en la escala de gravedad.

Los criterios seleccionados fueron los siguientes:

- Leucocitosis:

- >15.000 1 punto
- >25.000 2 puntos

- Glucemia:

- >200-400 mg%. 1 punto
- >400 mg%. 3 puntos

- Hematocrito:

- descenso 5-8 1 punto
- descenso > 8 3 puntos

- Bicarbonato:

- ≤ 20 mEq/l 1 punto
- ≤ 10 mEq/l 3 puntos

- Cianosis: 2 puntos
- Equimosis: 9 puntos
- Alteraciones pleuro-pulmonares . . 3 puntos
- Shock 10 puntos
- Ileo duodenal, intolerancia oral
mayor de 7 días 7 puntos
- Masa pancreática inflamatoria . . 10 puntos
- Calcemia:
 ≤ 7 mg% 3 puntos
- Potasemia:
 ≤ 3 mEq/l 1 punto

5.- Tratamiento empleado. Tras realizar las pruebas y exploraciones anteriormente mencionadas y valorar la gravedad de la enfermedad, todos los pacientes fueron sometidos al mismo régimen terapéutico:

1º). Aspiración gástrica:

Se practicó el sondaje del estómago a través de un orificio nasal mediante una sonda blanda, que fué conectada a un aspirador automático intermitente. La aspiración se mantuvo durante cuatro días como mínimo, prolongándose en algunos casos hasta restablecerse el tránsito intestinal.

2º). Fluidoterapia:

A todos los enfermos se les administró por vía intravenosa soluciones salinas y glucosadas durante 96 horas, como mínimo, tiempo que se prolongó en aquellos pacientes que no

toleraban la ingestión de líquidos después de ese período. El volumen de líquido infundido diariamente varió según las necesidades de cada paciente, administrando la cantidad necesaria para mantener una tensión arterial y un flujo urinario adecuados. Para ello se prescribieron un mínimo de 1.000 ml de solución salina fisiológica y 2.000 ml de glucosa al 10% (800 calorías), cantidades que fueron incrementadas diariamente con un volumen de solución salina igual a la cuantía del líquido obtenido por aspiración gástrica, más la diferencia entre la diuresis del paciente y la diuresis óptima de 1.200 ml: Vol. de SSF = 1.000 ml + Vol. aspirado gástrico + (1.200 ml - diuresis).

3º). Antibióticos:

Sólo se administraron antibióticos a aquellos pacientes que presentaron en algún momento signos de infección, tales como fiebre elevada y leucocitosis persistente. En estos casos se comenzó con Ampicilina parenteral, 1g. cada 6 horas, modificando la prescripción según los resultados del estudio bacteriológico cuando fué posible.

4º). Calcio:

Sólamente cuando la cifra de calcio sérico fué inferior a 8 mg/100 ml se añadió el tratamiento Gluconato Calcico al 10%, por vía intravenosa, en dosis diaria de 3 a 6 gramos, hasta conseguir normalizar la calcemia.

5°). Potasio:

Se añadió al líquido de perfusión Cloruro Potásico 2M, en dosis de 40-80 mEq diarios, cuando el potasio sérico descendió por debajo de 3.5 mEq/l.

6°). Insulina:

A los sujetos que presentaron cifras de glucemia superiores a los 200mg/100ml, se les añadió Insulina cristalina al goteo, en dosis de 1u. de Insulina por cada 5g de glucosa administrada.

Este tratamiento que acabamos de describir fué común a todos los enfermos incluidos en el estudio, se mantuvo como mínimo durante 96 horas seguidas, prolongandolo cuando fué preciso hasta que el paciente estuvo en condiciones de alimentarse por vía oral.

Además del tratamiento común a todos los enfermos la mayoría de los enfermos recibieron 1.200 mg de cimetidina i.v. durante las 96 primeras horas y los restantes glucagón durante igual período de tiempo.

El equipo médico encargado de la asistencia de estos enfermos realizó las adaptaciones del tratamiento necesarias para mantener en cada caso las funciones circulatoria, respiratoria y excretora en la mejor situación posible, así como la corrección precoz de cualquier desequilibrio hidroelectrolítico,

según las instrucciones del protocolo terapéutico.

6.- Técnicas de Laboratorio.

A) Determinación de lipasa. La determinación de lipasa en todos nuestros casos se ha realizado personalmente en el laboratorio de nuestra Cátedra de Patología Médica I, y en el Hospital Universitario de Hamburgo.

Fundamento.- La enzima lipasa cataliza la descomposición de las grasas. La reacción catalizada por la lipasa se desarrolla en la interfase entre suero acuoso y aceite de oliva como sustrato. Para que esta interfase sea lo más grande posible, se emplea como portador del sustrato de aceite de oliva, un material inerte, no alterando la película molecular de aceite la capacidad de absorción frente al suero. Mediante la adición de un tampón, se mantiene un pH óptimo de 8.0. Los ácidos grasos liberados del sustrato se determinan como sales cúpricas solubles en cloroformo. Las condiciones de reacción especialmente favorables, reducen el tiempo de incubación a 20 min. El resultado se calcula mediante un fotómetro de medición absoluta.

Aparatos.- Espectrofotómetro marca Hitachi. Mod. 181. Fuente de luz con filtrómetro de 420 a 460 nm (filtro de Hg o IL 436 nm). Centrífuga marca M.S.E. Mod. Superminor. Tubos de centrifugación con tapones esmerilados o de corcho no atacables por el cloroformo. Trompa de agua. Baño maría marca Unitronic

Mod. 320 a 37°C.

Reactivos y accesorios.- Sustrato y tampón (aceite de oliva 50% en peso; colato sódico 1.2% en peso; Na_2HPO_4 3.5% en peso; KH_2PO_4 0.35% en peso sobre portador de material inerte. Solución de nitrato de cobre $-\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 130mM, Trietanolamina 500 mM, ClNa 170mM-. Patrón de ácido palmítico, equivalente a 25 mU de lipasa. Alcohol butírico secundario. Reactivo de tiocarbamato.

Método de H.O. Bang (16).-

	valor en blanco del suero	problema
Sustrato	+	+
Agua bidestilada	0.2	-
Suero	-	0.2

Mezclar e incubar durante 20 min. exactos a 37°C en Baño-Maria y añadir luego uno tras otro cloroformo y nitrato de cobre.

	valor en blanco del suero	problema
Cloroformo	4.0	4.0
Nitrato de cobre	1.0	1.0
Suero	0.2	-

Los tubos de centrífuga se tapan con tapones de vidrio esmerilado o de plástico (no deben emplearse tapones de goma o corcho que son atacados por el cloroformo). A continuación se agita intensamente durante 5 min. y se centrifuga durante otros 5 min. El sobrenadante acuoso de color verde-azulado se aspira con cuidado mediante un tubo de vidrio de 3 mm de diámetro interior (pipeta Pasteur), acoplado a una trompa de agua. Del residuo clorofórmico se emplea:

	valor en blanco del suero	problema
Fase clorofórmica	1.0	1.0
Solución de tiocarbamato	1.5	1.5

Mezclar bien y medir a 436 nm (Hg 436), frente a agua bidestilada.

Cálculo.— (Extinción problema - extinción suero en blanco) x 250 = unidades internacionales de Lipasa.

La unidad de lipasa es aquella cantidad de lipasa por ml. que a pH 8.0 y a 37°C libera un micromol de ácidos grasos libres por minuto.

Se ha realizado un control de precisión de la técnica empleada, determinando la cifra de lipasa en LCR y suero con intervalos de 4 días en el mismo enfermo y a partir

de la misma muestra (conservada a -40°C) y calculando las curvas de fiabilidad del método. La consideramos fiable con una $p < 0.001$.

B). Determinación de isolipasa pancreática. Esta determinación de isolipasa pancreática se ha realizado íntegramente por el personal del Laboratorio de Bioquímica enzimática de la Universidad de Hamburgo, dirigido por el Prof. Thiele.

Se basa en la determinación del poder de liberación de ácidos grasos a partir de una muestra de sustrato (aceite de oliva) enfrentado a la muestra a estudiar. Se ha utilizado en nuestros casos el poder de actividad total de lipasa de la muestra determinado según la técnica de Bang anteriormente descrita. La presencia de lipasa en la muestra mediante la técnica de Figarella (122), electroforesis en gel de poliacrilamida en una columna de Sephadex G 100, que también pone de manifiesto la presencia de colipasa en la muestra. La cantidad de actividad de lipasa de la muestra debida a isolipasa pancreática se calcula inhibiendo la reacción de la lipasa sobre el sustrato mediante la adición de ácidos biliares a la muestra que lavan la colipasa presente en la muestra e inhiben la adsorción de la lipasa pancreática-hidrófoba sobre la película de sustrato. Mediante la repetición de la Técnica de Bang para la determinación biológica de la actividad de la lipasa de la muestra obtenemos un nuevo valor que se debe a la actividad de otras isolipasas diferentes de la pancreática. Los resultados se expre-

san en tanto por ciento de la actividad total de la muestra. En todos los casos en que se ha realizado la técnica en LCR se ha demostrado la ausencia de lipasa pancreática y colipasa en las columnas de Sephadex G 100, considerando nula la presencia de lipasa pancreática en dicho líquido. Las determinaciones en sangre se expresan en % de las unidades del valor total de lipasa del suero, como correspondientes a la actividad de isolipasa pancreática.

No describimos en detalle el material empleado en la determinación de isolipasa pancreática así como los pasos seguidos, pues la técnica no la hemos desarrollado ni utilizado personalmente, sino que nos hemos coordinado en su determinación con el personal del laboratorio del Prof. Thiele.

7.- Análisis de los resultados. Los datos concernientes a los enfermos estudiados fueron agrupados en cuatro series: (A) enfermos con pancreatitis aguda y sin alteraciones neuropsíquicas; (B) enfermos con pancreatitis aguda y encefalopatía pancreática; (C) enfermos del grupo control; y (D) enfermos del grupo misceláneo, según los criterios de selección ya comentados. Se calculó la media (X), desviación típica de la media (SD) y error típico de la media (SEM) de los parámetros cuantitativos aparecidos en cada grupo.

Posteriormente se realizó la comparación estadística de ambos grupos de enfermos con pancreatitis aguda (A y B),

bajo la hipótesis nula (H_0), es decir, suponiendo que ambos grupos de enfermos eran iguales por pertenecer a una misma población estadística. Se rechazó la hipótesis nula al nivel de significación 0.05, lo que supone considerar que la diferencia entre ambos grupos es estadísticamente significativa cuando $p \leq 0.05$ y altamente significativa cuando $p \leq 0.01$. Previamente al estudio se eligió el ensayo estadístico unimodal, o de una cola, para apreciar diferencias pequeñas entre los grupos.

Las comparaciones se realizaron mediante el empleo de los siguientes criterios estadísticos:

- t de Student, para las medias de los parámetros cuantitativos (edad, calcemia, lipasemia, lipasorraquia, etc.).

- Chi-Cuadrado (χ^2), para apreciar la diferencia entre los datos cualitativos (complicaciones, mortalidad, shock etc.); con la corrección de Yates.

- r de Pearson, de regresión lineal, para calcular la relación entre los valores de lipasa, en un mismo enfermo, en suero y LCR.

El estudio estadístico fue íntegramente por el autor de esta tesis, mediante el empleo de una calculadora Toshiba BC-8111B. Los métodos fueron realizados según fórmulas y métodos que figuran en los siguientes manuales:

Lamotte, M. *Estadística Biológica, principios fundamentales*. Toray Masson S.A. Barcelona. 1965

Spiegel, M.R.: Teoría y problemas de estadística.
Libros McGraw-Hill de México S.A. México. 1970

Snedecor, G.W.y Cochran, W.C.: Métodos estadísticos.
Compañía Editorial Continental S.A. México. 1971

Rodríguez Femenía, P.: Estadística para médicos.
Ministerio de Trabajo. I.N.P. Madrid. 1975

304

CAPITULO XII.

"Resultados".

El programa descrito en el capítulo anterior se mantuvo vigente desde febrero de 1976 hasta marzo de 1981. Durante estos cinco años pudimos estudiar directamente, tras excluir los casos dudosos, sesenta y cinco enfermos de pancreatitis aguda. De estos enfermos veintidós presentaron encefalopatía pancreática. Los otros cuarenta y tres enfermos de pancreatitis sin alteraciones neuropsíquicas fueron utilizados como grupo testigo de las características clínicas de la pancreatitis frente al grupo anterior. En las tablas 1 y 2 figuran las iniciales del nombre de cada paciente junto al número de orden del protocolo, asignando la letra A para el grupo de enfermos con pancreatitis sin encefalopatía, y la letra B para los pacientes con pancreatitis y con encefalopatía pancreática.

A los otros grupos de enfermos seleccionados se les ha asignado la clave C para los sesenta y tres pacientes del grupo control y la letra D para los componentes del grupo misceláneo.

De esta forma, mediante la asignación de letras de clave de grupo y número de protocolo dentro de cada grupo se identifican los ciento cuarenta enfermos estudiados en estos años.

A continuación presentamos los resultados en forma de tablas, con las claves descritas previamente, que permite la

identificación de cada caso en particular. Estos resultados se detallan en dos grandes apartados, por una parte los relativos a las características generales de la pancreatitis aguda en los grupos A y B; y por otro lado, los datos relativos a las determinaciones enzimáticas (lipasa e isolipasa pancreáticas) en suero y en líquido cefalorraquídeo en las cuatro series A, B, C y D.

I.- PRIMERA PARTE: CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS PANCREATITIS.

A.- Etiología y rasgos clínicos.

Las tablas 1 y 2 contienen la edad y sexo de cada enfermo, y en la tabla 3 se recogen los índices de centralización y dispersión de estos datos. La media de edad en la serie "A" es de 49.90 años y la media de la serie "B" es de 51.86 años. Los hombres de la serie "A" presentaron una media de edad de 49.30 años y los de la "B" de 47.85 años. Las mujeres de 50.60 y 53.73 años en las respectivas series. En cuanto al sexo hubo 23 frente a 7 varones y 20 frente a 15 hembras respectivamente en cada serie (Fig. 1 y 2).

En las tablas 4 y 5 se presentan los factores etiológicos de cada pancreatitis: antecedentes de episodios de dolor abdominal, intervenciones quirúrgicas sobre el aparato digestivo, alcoholismo, enfermedades asociadas que pudieran relacionarse con la pancreatitis o bien dificultar su diag-

nóstico. Finalmente se expresa el diagnóstico etiológico que nos pareció mas probable para cada caso, tras analizar cuidadosamente los datos y exploraciones efectuadas al paciente. En la tabla 6 figura un resumen de estos datos relativo a cada serie y al total de enfermos estudiados (Fig. 3).

En las tablas 7 a 11 están recogidos los rasgos fundamentales del cuadro clínico presentado por cada enfermo al ser incluido en el estudio. Así, en las tablas 7 y 8 figura la localización inicial del dolor y su zona de irradiación, señalándose además si el dolor se acompañaba de náuseas o vómitos y la intensidad de los mismos. Los datos referentes a la irradiación se han expresado en relación al lugar más frecuente, por ejemplo un enfermo con irradiación a hipocondrio derecho y ocasionalmente a fosa ilíaca derecha se ha consignado como irradiación a hipocondrio derecho. La cuantía de los vómitos se valoró según la frecuencia y volumen, siguiendo para ello los datos que facilitó cada paciente. Las tablas 9 y 10 contienen los datos relativos a la exploración de cada enfermo. El resultado de la palpación abdominal fue calificado de "blando" o "defensa" según la resistencia observada, considerándose como "empastado" aquellos casos en que se apreciaba una resistencia difusa a la palpación sin llegar a la defensa abdominal (Fig. 4). En estas tablas también se recogen algunos datos respecto a la existencia de algunas alteraciones cutáneas de interés diagnóstico o pronóstico: cianosis central y equimosis de la pared abdominal (signos de Cullen o Grey-Turner).

Finalmente, en las tablas 6 y 11 está resumida la incidencia de los diversos factores etiológicos y rasgos clínicos de cada grupo y en el conjunto total de los enfermos estudiados.

LEYENDA DE LOS SIGNOS ESTADÍSTICOS

N = Numero de casos

\bar{X} = Media aritmética

V = Varianza

SD = Desviación típica de la media

SEM = Significación estadística de la media

CV = Coeficiente de varianza

t = Test de Student

χ^2 = Test del chi-cuadrado

p = Probabilidad de hipótesis nula

Tabla 1.- DESCRIPCION DE LAS SERIES ("RANDOMIZACION").

Serie A: Enfermos con pancreatitis aguda sin encefalopatía.

<u>Clave y n° protocolo</u>	<u>Iniciales</u>	<u>Edad</u>	<u>Sexo</u>
A.01	LHH	43	H
A.02	FGB	58	V
A.03	JGA	49	H
A.04	MLH	59	H
A.05	EPR	37	H
A.06	ALP	67	V
A.07	RMC	24	V
A.08	EME	54	V
A.09	MSF	69	H
A.10	ALG	51	H
A.11	JGS	40	H
A.12	JMT	67	V
A.13	TBB	61	V
A.14	ACL	64	H
A.15	PGA	41	V
A.16	JCM	21	V
A.17	CBR	29	H
A.18	CEM	68	H
A.19	ERA	45	V
A.20	VAP	47	H
A.21	MSS	59	V
A.22	JMC	36	H
A.23	ABA	67	V
A.24	PSS	64	V
A.25	FVR	69	V
A.26	MS	44	V
A.27	GL	56	V
A.28	JG	47	H
A.29	EL	32	V
A.30	KW	61	H
A.31	WH	56	H
A.32	MM	49	V
A.33	WL	38	V
A.34	SK	65	H
A.35	KM	54	H
A.36	AK	22	V
A.37	ST	29	H
A.38	TN	47	H
A.39	ES	50	V
A.40	SM	67	V
A.41	RT	59	H
A.42	FK	36	V
A.43	AW	44	V

Tabla 2.- DESCRIPCION DE LAS SERIES ("RANDOMIZACION").

Serie B: Enfermos con pancreatitis aguda y con ENCEFALOPATIA PANCREATICA.

Clave y n° protocolo	Iniciales	Edad	Sexo
B.01	ABG	67	H
B.02	EBR	36	H
B.03	FGE	69	V
B.04	IMC	68	H
B.05	ILG	48	H
B.06	EGB	29	H
B.07	CFC	60	H
B.08	DRM	50	H
B.09	CMA	61	H
B.10	FNR	64	H
B.11	DK	43	V
B.12	GW	56	H
B.13	AK	62	V
B.14	SG	26	V
B.15	KA	47	H
B.16	AW	59	H
B.17	VA	64	H
B.18	DL	39	H
B.19	EP	57	V
B.20	LS	51	H
B.21	MW	30	V
B.22	TW	55	H

=====

Tabla 3.- RESUMEN DE LA DESCRIPCION GENERAL DE LAS SERIES

	<u>Serie A</u>	<u>Serie B</u>	<u>Comparación</u>	<u>Significación</u>
Edad ambos sexos en años:			t=0.5637	p>0.500
N	43	22		
\bar{X}	49.88	51.86		
V	191.43	173.45		
SD	13.83	13.17		
SEM	2.11	2.80		
CV	27.73	25.39		
Edad varones en años:			t=0.1919	p>0.500
N	20	6		
\bar{X}	50.50	47.83		
V	125.31	310.16		
SD	11.19	17.61		
SEM	2.50	7.19		
CV	22.16	36.82		
Edad hembras en años:			t=0.7557	p>0.400
N	23	16		
\bar{X}	29.34	53.37		
V	234.78	130.51		
SD	15.32	11.42		
SEM	3.19	2.85		
CV	31.05	21.40		

Tabla 4.- FACTORES ETIOLOGICOS - SERIE "A".

Clave	Antecedentes	Enfer. asociada	Diag ^o . probable
A.01	Cólicos biliares	-	PA biliar
A.02	-	Artrosis general	PA idiopática
A.03	Cólicos biliares	-	PA biliar
A.04	Cólicos biliares	-	PA biliar
A.05	Epigastralgia	-	PA idiopática
A.06	Alcoholismo	Ulcus péptico	PA alcohólica
A.07	Alcoholismo	-	PA alcohólica
A.08	Cólicos biliares	-	PA biliar
A.09	Cólicos biliares	Diabetes mellitus	PA biliar
A.10	-	Artrosis vertebral	PA idiopática
A.11	Epigastralgia	-	PA idiopática
A.12	Alcoholismo	-	PA alcohólica
A.13	-	Cardiopatía	PA idiopática
A.14	Cólicos biliares	-	PA biliar
A.15	Cólicos biliares	-	PA biliar
A.16	-	-	PA idiopática
A.17	-	-	PA idiopática
A.18	Cólicos biliares	-	PA biliar
A.19	Cólicos biliares	Hipertensión art.	PA biliar
A.20	Epigastralgia	-	PA idiopática
A.21	Alcoholismo	Ulcus péptico	PA alcohólica
A.22	-	-	PA idiopática
A.23	-	-	PA idiopática
A.24	Alcoholismo	-	PA alcohólica
A.25	-	-	PA idiopática
A.26	Alcoholismo	-	PA alcohólica
A.27	Alcoholismo	-	PA alcohólica
A.28	-	-	PA idiopática
A.29	Alcoholismo	-	PA alcohólica
A.30	Cólicos biliares	-	PA biliar
A.31	Alcoholismo	-	PA alcohólica
A.32	Alcoholismo	Artrosis rodilla	PA alcohólica
A.33	Alcoholismo	-	PA alcohólica
A.34	Cólicos biliares	-	PA biliar
A.35	Alcoholismo	-	PA alcohólica
A.36	Alcoholismo	-	PA alcohólica
A.37	Epigastralgia	Diabetes mellitus	PA idiopática
A.38	Alcoholismo	-	PA alcohólica
A.39	Alcoholismo	-	PA alcohólica
A.40	Cólicos biliares	-	PA biliar
A.41	Cólicos biliares	-	PA biliar
A.42	Alcoholismo	-	PA alcohólica
A.43	-	Diabetes mellitus	PA idiopática

Tabla 5.- FACTORES ETIOLOGICOS - SERIE "B".

Clave	Antecedentes	Enferm. asociada	Diag ^o . probable
B.01	Gastrectomía	-	PA idiopática
B.02	Cólicos biliares	-	PA biliar
B.03	Epigastralgias	Artrosis vertebral	PA desconocida
B.04	Cólicos biliares	-	PA biliar
B.05	Alcoholismo	Ulcus duodenal	PA alcohólica
B.06	Cólicos biliares	-	PA biliar
B.07	Cólicos biliares	-	PA biliar
B.08	Cólicos biliares	Cardiopatía	PA biliar
B.09	Cólicos biliares	-	PA biliar
B.10	-	Divertículo duode.	PA idiopática
B.11	Alcoholismo	Bronquitis crónica	PA alcohólica
B.12	Alcoholismo	-	PA alcohólica
B.13	Cólicos biliares	-	PA biliar
B.14	-	Diabetes mellitus	PA idiopática
B.15	Alcoholismo	-	PA alcohólica
B.16	Cólicos biliares	-	PA biliar
B.17	Cólicos biliares	-	PA biliar
B.18	Alcoholismo	-	PA alcohólica
B.19	Cólicos biliares	-	PA biliar
B.20	Cólicos biliares	Nódulo tiroideo	PA biliar
B.21	Epigastralgias	-	PA idiopática
B.22	Cólicos biliares	-	PA biliar

Tabla 6.- RESUMEN FACTORES ETIOLOGICOS

	Serie A		Serie B		Comparación	Significación
	N	%	N	%	χ^2	p
I.-Antecedentes:					4.78	< 0.050
. cólicos biliares	13	30.23	12	54.50		
. Alcoholismo	16	37.20	5	22.72		
. Epigastralgia	4	9.30	3	13.63		
. Ninguno	10	23.25	2	9.09		
II.-Enfermedad asociada:					8.84	< 0.050
. Artrosis	3	6.97	1	4.54		
. Cardiopatía	2	4.65	1	4.54		
. Ulcus péptico	2	4.65	2	9.09		
. Diabetes mellitus	3	6.97	1	4.50		
. Otras	0	0.00	2	9.09		
. Ninguna	33	76.74	15	68.18		
III.-Diagnóstico probable:					3.65	< 0.050
. Pancreatitis aguda biliar	13	30.23	12	54.54		
. Pancreatitis aguda alcohólica	16	37.20	5	22.72		
. P.A. idiopática y/o otras	14	32.55	5	22.72		
=====						

Tabla 7.- RASGOS CLINICOS (SINTOMAS). SERIE "A".

Clave	Dolor		Naúseas	Vómitos
	Localización	Irrradiación		
A.01	EP	-	SI	N
A.02	EP	DO	-	E
A.03	EP	AH	SI	E
A.04	HI	DO	SI	E
A.05	EP	AH	SI	C
A.06	EP	HI	SI	E
A.07	EP	HI	SI	N
A.08	EP	DO	SI	N
A.09	EP	DO	SI	C
A.10	EP	DO	-	N
A.11	EP	HD	SI	C
A.12	DO	AH	SI	N
A.13	DO	AH	SI	C
A.14	EP	DO	SI	E
A.15	EP	HI	SI	C
A.16	EP	DO	SI	E
A.17	EP	-	-	E
A.18	EP	AH	SI	E
A.19	EP	-	SI	C
A.20	HI	HI	SI	C
A.21	EP	AH	SI	C
A.22	HI	AH	SI	N
A.23	EP	HD	-	C
A.24	HD	HI	SI	N
A.25	EP	HI	SI	C
A.26	EP	AH	SI	C
A.27	HI	HD	SI	C
A.28	HD	AH	-	C
A.29	EP	AH	-	C
A.30	EP	HD	SI	C
A.31	EP	HD	SI	C
A.32	EP	AH	SI	E
A.33	EP	AH	SI	C
A.34	HD	HI	SI	C
A.35	EP	HI	SI	N
A.36	EP	HD	SI	E
A.37	EP	HD	SI	N
A.38	DO	HD	SI	N
A.39	EP	HI	SI	E
A.40	EP	HD	SI	E
A.41	EP	HD	SI	C
A.42	EP	AH	SI	C
A.43	HD	-	-	C

EP: epigastrio; HI: hipocondrio izdo.; HD: hipocondrio derecho;
 AH: ambos hipo.; N: nulo; E: escaso; C: copioso.

Tabla 8.- RASGOS CLINICOS (SINTOMAS). SERIE "B".

Clave	Dolor		Náuseas	Vómitos
	Localización	Irrradiación		
B.01	EP	AH	SI	E
B.02	EP	AH	SI	C
B.03	HD	EP	SI	C
B.04	EP	AH	SI	N
B.05	EP	DO	-	E
B.06	EP	HD	-	N
B.07	DO	FID	SI	N
B.08	HD	AH	SI	C
B.09	EP	-	SI	C
B.10	AH	-	SI	C
B.11	EP	AH	SI	E
B.12	HD	-	SI	C
B.13	EP	HI	SI	C
B.14	EP	HI	-	N
B.15	HD	HI	SI	E
B.16	EP	AH	SI	E
B.17	DO	-	SI	E
B.18	EP	HI	SI	C
B.19	EP	HD	-	N
B.20	EP	AH	SI	E
B.21	EP	HI	SI	C
B.22	EP	AH	SI	C

HD: hipocondrio derecho; HI: hipocondrio izquierdo; AH: ambos hipocondrios; EP: epigastrio; DO: dorso; FID: fosa ilíaca dcha. N: vómitos nulos; E: vómitos escasos; C: vómitos copiosos.

Tabla 9.- RASGOS CLINICOS (SIGNOS). SERIE "A".

Clave	Abdomen	Ruidos intest.	Equimosis	Cianosis
A.01	B	C	NO	NO
A.02	B	C	NO	NO
A.03	B	C	NO	NO
A.04	B	A	NO	SI
A.05	E	C	NO	SI
A.06	D	C	NO	NO
A.07	B	C	NO	NO
A.08	D	A	NO	SI
A.09	E	C	NO	NO
A.10	B	A	NO	SI
A.11	B	C	NO	NO
A.12	B	C	NO	NO
A.13	E	C	NO	NO
A.14	B	A	NO	NO
A.15	E	C	NO	SI
A.16	B	C	NO	NO
A.17	B	A	NO	NO
A.18	B	A	NO	NO
A.19	D	A	NO	SI
A.20	B	A	NO	NO
A.21	B	A	NO	NO
A.22	E	A	NO	NO
A.23	B	C	NO	NO
A.24	B	A	NO	SI
A.25	B	A	NO	SI
A.26	E	A	NO	NO
A.27	D	C	NO	NO
A.28	B	C	SI	SI
A.29	E	C	NO	NO
A.30	B	A	NO	NO
A.31	B	A	NO	NO
A.32	D	C	NO	NO
A.33	E	A	NO	NO
A.34	B	A	NO	SI
A.35	B	A	NO	NO
A.36	B	A	NO	NO
A.37	B	C	NO	NO
A.38	B	A	NO	NO
A.39	B	A	SI	SI
A.40	D	A	NO	NO
A.41	B	A	NO	NO
A.42	B	A	NO	NO
A.43	D	A	NO	NO

=====

B: blando; D: defensa; E: empastado; A: abolidos; C: conservados

=====

Tabla 10.- RASGOS CLINICOS (SIGNOS). SERIE "B".

<u>Clave</u>	<u>Abdomen</u>	<u>Ruidos intest.</u>	<u>Equimosis</u>	<u>Cianosis</u>
B.01	B	A	NO	NO
B.02	D	A	NO	NO
B.03	B	C	NO	SI
B.04	B	A	NO	NO
B.05	D	C	NO	NO
B.06	E	C	NO	NO
B.07	B	A	NO	SI
B.08	B	A	NO	NO
B.09	B	C	NO	NO
B.10	E	A	SI	NO
B.11	B	A	NO	SI
B.12	B	C	NO	NO
B.13	D	A	NO	SI
B.14	B	A	NO	NO
B.15	B	A	NO	NO
B.16	B	C	NO	NO
B.17	E	C	SI	SI
B.18	B	C	NO	NO
B.19	E	A	NO	NO
B.20	B	A	NO	NO
B.21	B	A	SI	SI
B.22	B	A	NO	NO

=====

Abdomen.- B: blando, E: empastado y D: defensa
 Ruidos intestinales.- A: ausentes y C: conservados

=====

Tabla 11.- RESUMEN DE LOS RASGOS CLINICOS

	Serie A	Serie B	Comparación	Significación
Localización del dolor:			$\chi^2=2.106$	$p>0.300$
. Epigastrio	32	15		
. H. derecho	4	4		
. H. izquierdo	4	1		
. Dorso	3	2		
Irrradiación del dolor:			$\chi^2=6.019$	$p>0.100$
. Dorso	7	1		
. Ambos hipocondrios	13	8		
. H. izquierdo	9	5		
. H. derecho	10	2		
. Ninguna	4	9		
Naúseas:			$\chi^2=0.037$	$p>0.300$
. sí	36	18		
. no	7	4		
Vómitos:			$\chi^2=0.112$	$p>0.300$
. no	10	5		
. Escasos	12	7		
. Copiosos	21	10		
Abdomen:			$\chi^2=0.087$	$p>0.300$
. Blando	28	15		
. Empastado	8	4		
. Defensa	7	3		
Ruidos intestinales:			$\chi^2=0.183$	$p>0.300$
. Conservados	18	8		
. Abolidos	25	14		
Cianosis:			$\chi^2=0.021$	$p>0.300$
. sí	32	16		
. no	11	6		
Equimosis:			$\chi^2=1.654$	$p>0.100$
. no	41	19		
. sí	2	3		

B.- Controles biológicos y bioquímicos.

Las tablas 12 a 22 contienen los datos relativos a los controles biológicos y bioquímicos efectuados durante el estudio. Generalmente expresamos los parámetros como 1^a, 2^a y 3^a determinaciones, que se refieren al ingreso, al inicio de la encefalopatía y/o primera semana y al final del tratamiento. Si alguna determinación no fue realizada se representa con un guión, aunque en la mayor parte de las situaciones su ausencia se debe al fallecimiento del enfermo, que se representa por (F).

Las tablas de 20 a 22 contienen a modo de resumen los datos de centralización y dispersión de los parámetros estudiados respectivamente en cada una de las series.

La evolución de algunos parámetros: temperatura en °C, tensión arterial sistólica, hematocrito, leucocitos, glucosa, amilasa, calcio, bicarbonato y potasio está representada en las figuras 5 a 13 para facilitar su interpretación, en las que se comparan los datos de ambas series A y B.

Temperatura (Tablas 12-13-16-17 y 20) (Fig. 5): La cifra media al ingreso fue suavemente elevada, para mantenerse en cifras similares en el segundo control, es decir, cuando se realizó la punción lumbar, y volver a cifras normales al final del tratamiento. Estas modificaciones fueron paralelas en ambas series, (Tabla 20).

Tensión arterial (Tablas 12-13-16-17 y 20), (Fig. 6):

Las cifras medias de tensión arterial sistólica no sufrieron grandes modificaciones en los 3 momentos que se recogen en ambas tablas, tanto en la serie A como en la B. Bien es verdad, que en la tercera determinación faltan los casos que fallecieron en el curso de la pancreatitis y que la mayoría presentaron las cifras tensionales más bajas en la segunda determinación. La fig. 6 permite comparar la evolución de estas cifras en las dos series.

Hematocrito (Tablas 14-15-18-19 y 21), (Fig. 7): El

valor medio del hematocrito al ingreso de la serie A fue de 36.16 con SD 4.06; en la serie B de 34.18 \pm 5.49. Al comienzo de la encefalopatía y/o en la primera semana, el hematocrito experimentó un descenso medio de 3 puntos en las dos series, recuperándose por encima de los valores del ingreso al final de la estancia hospitalaria (A=42.26 \pm 5.19; y B=43.34 \pm 5.50). La fig. 7 facilita la observación de estos datos así como de su curso evolutivo.

Leucocitos (Tablas 14-15-18-19 y 21), (Fig. 8): En

el momento del ingreso la leucocitosis no fue muy elevada (A=15404 \pm 4956.33; B=15200 \pm 5837.88), es decir, que la mayoría de los enfermos presentaban un recuento de la serie blanca entre 10 y 20 mil leucocitos. Se experimentó un ligero ascenso con mayor dispersión de cifras en el 2º control y volvieron todas las cifras a la normalidad al final del tratamiento,

encontrándose los valores de ambas series por debajo de 10000 leucocitos. Puede, por tanto afirmarse, que al final de la primera semana la cifra de leucocitos tendió a la normalización.

Amilasemia (Tablas 12-13-16-17 y 20), (Fig. 9): La amilasemia muy elevada en ambas series en el momento del ingreso presentó una gran dispersión de datos. Así la \bar{x} de A era 1661.65 ± 1274.17 ; frente a la \bar{x} de B, 2626.54 ± 1856.52 . Estos valores medios experimentaron en ambas series un rápido descenso y mostraron valores medios normales antes de la primera semana de evolución, coincidiendo con la segunda determinación: $A=41.76 \pm 18.74$; y $B=39.00 \pm 25.06$. La normalización de las cifras se mantuvo lógicamente al final del estudio. La rápida evolución de la amilasemia queda patente en la figura 9.

Calcemia (Tablas 14-15-18-19 y 21), (Fig. 10): La hipocalcemia es una alteración muy frecuente en la pancreatitis aguda. En nuestra experiencia, este dato fue prácticamente universal, las medias de ambos grupos se encontraban por debajo del límite inferior de la normalidad (8.1 mg\%) (Tablas 14 y 15), pero este hecho fue aun más llamativo en la segunda determinación (Tablas 18 y 19), aunque los enfermos con cifras inferiores a 6.5 mg\% recibieron aporte de calcio i.v. Al final del estudio, las cifras medias de calcemia, aunque bajas, estaban ya dentro de los límites de la normalidad. La bajada brusca de la calcemia se produce habitualmente tras la administración de glucagón, por lo que los pocos enfermos de nuestra serie que

recibieron esta medicación, también fueron tratados sistemáticamente con infusión de calcio.

Bicarbonato (Tablas 14-15-18-19 y 21), (Fig. 11): Frecuentemente en nuestras series el bicarbonato ha descendido por debajo de 20 mEq/l, pero sólo en raras ocasiones la acidosis metabólica ha sido lo suficientemente intensa para acompañarse de cifras inferiores a 12 mEq/l, que han sido consideradas como el límite inferior para la infusión de bicarbonato i.v. No se administró bicarbonato con cifras superiores a la indicada para evitar la manifestación clínica de la hipocalcemia acompañante. Las cifras finales de este parámetro se encontraron dentro de los límites de la normalidad (24-28 mEq/l), en ambas series de enfermos.

Potasemia (Tablas 14-15-18-19 y 21), (Fig. 12): La hipopotasemia es un hecho común en el transcurso de las pancreatitis, e indudablemente tiene estrecha relación con la aspiración nasogástrica que se realiza en todos los casos. Desde el ingreso, nuestros enfermos presentaron cifras inferiores al límite de la normalidad (3.5-4.8 mEq/l). Prácticamente todos los enfermos que no presentaron alteraciones de la función renal, recibieron suplementos de potasio en el líquido de perfusión intravenosa, lo que evitó se produjera un mayor descenso en la 2ª determinación, así como la normalización completa al final del protocolo.

Glucemia (Tablas 14-15-18-19 y 21), (Fig. 13): La hiperglucemia es un dato habitual en el curso de las pancreatitis aguda, como ya se ha discutido en el capítulo de "Pancreatitis aguda", en la primera parte de esta Tesis. Su patogenia es múltiple y complicada y, entre otras circunstancias, influye el momento, de ayuno o no, en su determinación. Las cifras estuvieron por encima de 200 mg% en ambas series durante la fase de actividad de la pancreatitis. Al final del tratamiento todos los enfermos presentaron valores de glucosa en sangre dentro de los límites de la normalidad (75-115 mg%).

Tabla 12.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS. SERIE "A".

(1ª determinación)

Clave	Temperatura	TA sistólica	Amilasemia
A.01	38.8	120	1024
A.02	38.5	110	2048
A.03	37.5	120	1024
A.04	37.0	105	512
A.05	36.5	130	1024
A.06	37.8	60	1024
A.07	36.9	125	512
A.08	36.2	140	2048
A.09	39.0	130	2048
A.10	36.4	115	1024
A.11	37.2	120	2048
A.12	38.2	120	512
A.13	37.5	110	1024
A.14	37.5	120	1024
A.15	38.5	115	1024
A.16	36.5	115	512
A.17	36.5	160	512
A.18	38.5	130	1024
A.19	38.7	70	512
A.20	36.6	130	1024
A.21	39.4	110	512
A.22	37.0	175	512
A.23	37.3	120	512
A.24	39.0	110	1024
A.25	36.5	140	2048
A.26	36.7	100	1356
A.27	37.7	110	928
A.28	38.4	50	6715
A.29	37.0	120	3224
A.30	37.8	110	1976
A.31	38.0	120	2840
A.32	38.8	100	1723
A.33	37.8	115	3174
A.34	38.5	75	676
A.35	37.1	125	1827
A.36	37.4	120	2246
A.37	37.2	150	4315
A.38	36.6	130	3226
A.39	38.0	60	1176
A.40	36.6	120	2147
A.41	36.8	125	1328
A.42	36.9	125	2147
A.43	38.0	130	4315

=====

T en °C; TA en mm Hg, y amilasemia en unidades Wohlgemuth

=====

Tabla 13.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS. SERIE "B".

(1ª determinación)

Clave	Temperatura	TA sistólica	Amilasemia
B.01	37.5	115	1024
B.02	36.8	130	512
B.03	36.0	110	512
B.04	37.5	150	2048
B.05	38.0	110	2048
B.06	36.5	140	2048
B.07	37.0	120	2048
B.08	37.9	120	1024
B.09	37.5	140	1024
B.10	37.5	60	1024
B.11	37.5	140	3756
B.12	38.0	115	4648
B.13	37.0	75	4327
B.14	37.8	130	3910
B.15	37.8	160	7140
B.16	37.5	105	2022
B.17	37.3	80	5320
B.18	39.0	110	1026
B.19	37.8	110	4325
B.20	37.6	120	2647
B.21	36.0	70	1136
B.22	37.2	110	4205

=====

T en °C, TA en mm de Hg, Amilasemia en unidades Wolhgemuth

=====

Tabla 14.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS. SERIE "A".

(1ª determinación)						
Clave	Leucocitos	Hematocrito	Glucosa	HCO ₃ ⁻	Calcio	Potasio
A.01	12400	39.5	123	24	8.2	3.9
A.02	9700	35.4	234	26	6.7	3.2
A.03	19300	34.3	216	22	7.5	2.9
A.04	15200	32.1	325	26	7.7	3.4
A.05	17600	33.7	186	19	6.5	3.0
A.06	14300	38.4	212	17	6.8	3.4
A.07	10200	40.4	146	24	7.7	3.5
A.08	19100	38.7	204	23	8.2	3.3
A.09	6300	33.7	157	26	7.3	3.1
A.10	16600	37.4	176	21	6.4	3.4
A.11	20200	31.7	297	16	6.8	2.8
A.12	8500	41.2	126	25	8.6	3.8
A.13	16300	37.6	428	20	7.9	3.2
A.14	9700	36.1	164	23	7.4	3.3
A.15	13500	36.7	176	21	6.9	3.8
A.16	12700	39.4	156	27	7.5	3.4
A.17	18200	35.5	224	26	7.2	2.6
A.18	16700	30.4	464	16	6.9	3.1
A.19	14300	34.3	178	23	6.4	3.2
A.20	20700	36.4	245	19	6.8	3.3
A.21	9400	39.6	104	26	7.4	3.6
A.22	15600	36.0	134	27	6.5	3.4
A.23	10800	38.4	112	28	7.6	3.8
A.24	13400	37.9	216	23	7.7	3.5
A.25	18700	38.2	234	18	6.6	3.1
A.26	19300	38.4	234	24	8.2	3.9
A.27	9700	40.4	112	22	7.5	3.2
A.28	22600	22.3	245	19	6.5	2.9
A.29	19100	33.7	464	24	7.7	3.4
A.30	14300	37.4	224	26	7.3	3.4
A.31	12400	31.7	428	16	6.4	3.3
A.32	16700	41.2	164	20	8.6	3.5
A.33	17300	37.6	176	23	7.9	3.8
A.34	20700	24.7	226	27	6.9	3.3
A.35	18900	39.4	327	16	7.2	3.4
A.36	12700	35.4	244	19	6.4	3.1
A.37	22400	30.4	186	27	7.4	3.7
A.38	32400	39.6	414	23	7.6	3.5
A.39	6700	38.5	212	26	6.6	3.8
A.40	18200	34.3	196	26	6.5	2.7
A.41	11500	37.2	202	17	6.8	3.1
A.42	13200	40.7	312	23	6.2	3.5
A.43	14900	39.4	424	21	6.9	3.3
=====						
	x mm ³	%	mg%	mEq/L	mg%	mEq/L

Tabla 15.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS. SERIE "B".

(1ª determinación)

Clave	Leucocitos	Hematocrito	Glucosa	HCO ₃ ⁻	Calcio	Potasio
B.01	16300	36.3	223	25	8.2	3.5
B.02	15400	39.2	214	26	7.6	3.4
B.03	12600	30.6	167	19	6.9	2.6
B.04	11500	32.4	206	23	7.2	2.8
B.05	9100	42.3	325	26	6.8	3.7
B.06	14100	39.7	132	17	8.0	3.4
B.07	6700	36.1	86	21	7.2	3.2
B.08	17500	38.8	101	24	7.7	3.5
B.09	7800	35.7	109	22	6.9	3.2
B.10	19600	26.3	212	12	5.6	5.7
B.11	27900	30.7	226	22	7.6	3.2
B.12	7700	29.6	224	23	7.4	2.9
B.13	16900	28.2	197	16	6.9	2.8
B.14	13700	31.3	216	20	7.2	3.1
B.15	15400	42.4	315	23	6.4	2.2
B.16	9800	23.7	432	14	8.0	2.5
B.17	24300	26.9	286	18	5.6	2.4
B.18	19500	34.6	310	21	7.2	3.4
B.19	23700	37.2	109	19	7.4	3.2
B.20	21400	35.4	272	9	6.5	2.5
B.21	14600	43.0	327	18	6.9	2.9
B.22	8900	31.6	425	21	6.3	3.1

X mm³

%

mg%

mEq/L

mg%

mEq/L

Tabla 16.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS. SERIE "A".
(2ª y 3ª determinaciones)

Clave	Temperatura	TA sistólica	Amilasemia
A.01	38.8 - 36.7	130 - 120	56 - 32
A.02	38.5 - 37.0	110 - 110	64 - 32
A.03	37.5 - 36.4	140 - 130	32 - 32
A.04	37.0 - 36.8	110 - 110	64 - 32
A.05	36.5 - 36.6	115 - 120	32 - 32
A.06	38.7 - (F)	60 - (F)	16 - F
A.07	39.0 - 37.2	120 - 120	32 - 16
A.08	37.2 - 36.7	125 - 120	16 - 16
A.09	38.2 - 37.4	130 - 125	32 - 32
A.10	37.5 - 36.2	125 - 130	64 - 32
A.11	37.5 - 36.8	120 - 120	64 - 32
A.12	37.5 - 37.1	110 - 120	64 - 32
A.13	38.5 - 36.5	115 - 110	32 - 32
A.14	36.5 - 36.6	115 - 110	32 - 16
A.15	36.5 - 36.5	120 - 120	64 - 16
A.16	38.5 - 37.0	110 - 110	16 - 16
A.17	37.7 - 36.4	130 - 130	16 - 16
A.18	39.2 - 36.8	110 - 110	64 - 32
A.19	38.9 - (F)	65 - (F)	64 - F
A.20	37.7 - 37.2	110 - 120	64 - 32
A.21	39.4 - 36.7	120 - 120	32 - 32
A.22	37.3 - 36.4	130 - 120	32 - 16
A.23	37.0 - 36.5	125 - 120	32 - 16
A.24	37.6 - 36.4	110 - 130	32 - 16
A.25	38.8 - 37.0	115 - 120	32 - 32
A.26	36.8 - 36.4	110 - 110	16 - 16
A.27	37.3 - 37.0	120 - 110	26 - 16
A.28	39.8 - (F)	75 - (F)	56 - F
A.29	37.0 - 36.8	130 - 120	64 - 32
A.30	36.8 - 36.9	120 - 120	46 - 22
A.31	37.4 - 36.8	120 - 120	34 - 24
A.32	37.8 - 37.0	110 - 110	38 - 24
A.33	38.2 - 36.5	110 - 115	42 - 24
A.34	37.4 - (F)	110 - (F)	86 - F
A.35	36.8 - 36.6	120 - 115	34 - 16
A.36	37.5 - 37.2	115 - 110	56 - 16
A.37	38.6 - 36.5	125 - 120	32 - 16
A.38	36.8 - 36.4	130 - 125	18 - 16
A.39	37.4 - 36.7	110 - 110	22 - 22
A.40	37.4 - 36.4	130 - 120	24 - 16
A.41	37.5 - 36.8	125 - 120	26 - 32
A.42	37.6 - 37.0	120 - 120	34 - 32
A.43	38.0 - 36.9	110 - 110	64 - 16

Tabla 17.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS. SERIE "B".

(2ª y 3ª determinaciones)

Clave	Temperatura	TA sistólica	Amilasemia
B.01	37.2 - 36.8	110 - 110	32 - 16
B.02	38.0 - 36.5	120 - 120	32 - 16
B.03	39.0 - 37.0	125 - 120	128 - 16
B.04	38.5 - 37.2	130 - 125	32 - 16
B.05	37.2 - 36.6	110 - 110	64 - 32
B.06	37.5 - 36.4	130 - 120	64 - 16
B.07	37.9 - 36.5	125 - 120	16 - 32
B.08	36.9 - 36.5	115 - 120	32 - 64
B.09	36.8 - 37.0	120 - 120	32 - 32
B.10	39.0 - (F)	60 - (F)	64 - F
B.11	37.2 - 36.8	110 - 120	54 - 32
B.12	37.5 - 36.5	110 - 110	22 - 32
B.13	37.6 - 36.6	120 - 120	24 - 64
B.14	37.5 - 36.8	120 - 120	26 - 56
B.15	37.5 - 36.4	130 - 130	24 - 26
B.16	38.0 - 36.5	120 - 120	22 - 20
B.17	38.0 - (F)	75 - (F)	34 - F
B.18	37.5 - 37.2	110 - 110	18 - 20
B.19	37.4 - 37.1	110 - 115	32 - 32
B.20	37.8 - 36.9	115 - 110	24 - 26
B.21	38.0 - 37.0	120 - 120	26 - 24
B.22	37.0 - 36.8	110 - 115	56 - 46

Tabla 18.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS. SERIE "A".

(2ª y 3ª determinaciones)

Clave	Leucocitos	Hematocr.	Glucosa	HCO ₃ ⁻	Calcio	Potasio
A.01	13900- 9200	38.2-41.2	128-121	24-22	7.5-9.2	3.6-4.4
A.02	20600-10400	34.1-37.1	246-128	24-28	6.0-7.7	2.9-3.7
A.03	16700- 8800	33.0-38.0	222- 98	21-26	6.8-8.5	2.8-3.6
A.04	18300- 6000	30.8-35.8	354-106	23-26	7.0-8.7	3.0-3.9
A.05	15800-10200	32.4-35.6	196- 78	18-25	6.2-7.9	3.1-4.2
A.06	16200- (F)	32.2-(F)	243-(F)	12-(F)	6.6-(F)	3.1-(F)
A.07	11600- 7800	41.2-44.6	152- 84	25-26	7.4-8.9	3.3-4.5
A.08	20200-10500	37.5-43.6	214-106	22-26	8.1-9.6	3.2-4.3
A.09	7900- 6400	32.8-40.4	264-112	25-28	7.0-9.1	2.9-3.9
A.10	18100- 9800	35.9-29.8	174- 86	20-25	6.2-8.8	3.2-3.7
A.11	21800- 8600	29.6-36.5	298-120	15-25	6.9-8.7	2.6-3.8
A.12	9900- 3400	42.0-47.4	134-76	26-26	8.2-9.0	3.7-4.3
A.13	17700- 7600	35.7-39.9	420-124	19-27	7.4-9.2	3.2-3.6
A.14	10200- 4700	35.7-39.4	198- 79	22-26	7.0-8.9	3.3-4.2
A.15	14900-10100	24.0-42.1	185- 94	22-27	7.1-8.7	3.6-4.5
A.16	14200- 6500	35.0-46.8	142- 82	27-28	7.2-9.4	4.0-3.9
A.17	19300- 8300	32.1-40.9	256- 87	24-26	6.9-8.8	2.4-4.3
A.18	17400- 7600	26.5-35.8	408-126	15-27	7.2-8.7	3.0-3.8
A.19	18900- (F)	26.0-(F)	186-(F)	12-(F)	6.6-(F)	2.7-(F)
A.20	20500- 4400	35.6-36.9	276- 68	21-26	6.8-9.8	3.5-3.9
A.21	11200- 3700	37.6-46.8	98-64	26-26	7.8-8.8	3.4-4.1
A.22	17100- 9400	33.8-43.2	156- 88	27-27	6.6-8.7	3.2-3.7
A.23	11700- 6500	34.4-44.6	122- 76	28-26	7.4-8.5	3.3-4.2
A.24	14200- 5800	36.8-45.9	256- 87	22-27	7.5-9.3	3.1-3.8
A.25	19200- 7800	34.5-43.0	243-106	17-25	6.7-8.6	2.8-4.0
A.26	19100- 8500	37.6-48.4	206- 88	25-27	8.0-9.4	3.6-4.1
A.27	9600- 6900	42.3-50.2	136- 74	21-26	7.2-8.6	2.8-4.2
A.28	24100- (F)	18.4-(F)	286-(F)	14-(F)	6.4-(F)	2.6-(F)
A.29	20200-12300	32.6-36.7	426-146	22-26	7.3-8.4	3.1-3.9
A.30	15800- 8800	34.8-43.7	256-112	25-27	7.0-8.1	3.2-3.9
A.31	13900- 7500	27.9-37.6	356-124	15-24	6.3-7.4	3.0-4.2
A.32	16500- 6500	36.8-52.0	178- 86	20-26	8.5-8.8	3.1-4.3
A.33	18800- 9600	32.9-48.7	195- 78	22-27	7.5-8.5	3.3-3.9
A.34	22200- (F)	22.3-(F)	247-(F)	22-(F)	6.2-(F)	2.6-(F)
A.35	18200- 8600	35.8-45.6	198- 75	16-25	7.0-8.1	3.2-4.1
A.36	13500- 6400	35.2-38.7	123-94	18-26	6.8-8.3	2.9-3.8
A.37	20700-10200	28.8-34.6	202-120	26-27	7.4-7.9	3.5-4.5
A.38	34500-11700	38.6-45.7	356-206	22-26	7.1-8.8	3.4-4.4
A.39	8600- 6900	38.8-52.2	164-112	25-26	6.4-8.2	3.4-4.3
A.40	19700- 7300	30.1-45.3	164-134	25-28	6.6-7.9	2.9-4.4
A.41	13000- 5800	34.6-44.6	259-118	16-25	6.4-8.8	3.0-3.9
A.42	14700- 9500	36.7-46.8	286- 77	23-26	6.1-8.9	3.3-3.7
A.43	16400- 6600	38.4-42.3	386-124	20-25	6.7-8.2	3.1-3.9

Tabla 19.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS. SERIE "B".

(2ª y 3ª determinaciones)

Clave	Leucocitos	Hematocri.	Glucosa	HCO ₃ ⁻	Calcio	Potasio
B.01	17800- 8900	35.8-38.9	246-124	24-26	7.2-8.8	3.3-3.8
B.02	16900-10200	36.4-45.6	224-142	24-27	7.1-8.6	3.1-3.8
B.03	14100- 7600	26.4-38.8	186- 98	17-26	6.6-9.2	2.5-4.3
B.04	12900- 8400	30.6-38.7	225- 94	22-27	7.0-9.4	2.7-4.4
B.05	12100- 4600	40.1-48.6	356-124	25-26	6.6-8.8	3.5-4.2
B.06	15600-10100	36.5-38.8	142-104	17-25	7.4-9.4	3.0-4.1
B.07	8300- 6700	38.1-46.8	98 - 64	20-27	7.0-8.6	2.9-3.8
B.08	22200-12500	36.7-44.4	142- 86	22-26	7.4-8.5	3.0-3.9
B.09	9400- 9100	30.8-40.2	156- 76	19-27	6.6-8.9	2.8-3.8
B.10	25700- (F)	18.6- (F)	256-(F)	11-(F)	6.2-(F)	5.8-(F)
B.11	22600-11100	28.8-36.4	246- 84	19-25	7.0-8.9	2.6-3.8
B.12	8300- 8400	26.7-42.0	255-120	18-27	7.2-9.3	2.7-4.0
B.13	18400-11200	25.6-38.2	196- 88	17-26	6.6-8.2	2.5-3.7
B.14	15200- 9100	19.3-39.4	234-134	20-26	7.0-8.8	2.7-3.6
B.15	16900- 6600	41.7-52.6	336-127	22-25	6.3-8.1	2.3-3.4
B.16	10400- 7600	22.6-34.8	118-113	13-24	7.9-9.2	2.7-3.3
B.17	28800- (F)	18.8- (F)	302- (F)	11-(F)	7.2-(F)	2.5-(F)
B.18	21400-11300	33.3-43.4	380-112	20-27	7.1-8.4	3.2-4.5
B.19	24200-12500	36.0-51.3	120- 86	20-26	7.3-8.9	2.7-3.7
B.20	19000- 4500	31.9-48.7	294-109	16-25	6.8-7.9	2.3-4.0
B.21	16100- 7900	40.0-52.5	339-102	16-27	6.6-8.1	2.7-4.4
B.22	10400- 5800	29.8-46.7	399-142	20-27	6.1-7.7	2.7-4.1

Tabla 20.- RESUMEN EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

	1 ^a A	1 ^a B	2 ^a A	2 ^a B	3 ^a A	3 ^a B
<u>Temperatura (°C)</u>						
N	43	22	43	22	39	20
\bar{X}	37.53	37.39	37.76	37.63	36.73	36.75
V	0.74	0.45	0.87	0.37	0.08	0.07
SD	0.86	0.67	0.93	0.56	0.28	0.26
SEM	0.12	0.14	0.14	0.12	0.04	0.05
CV	2.29	1.80	2.47	1.50	0.78	0.72
"t"	...0.7213...		...0.6753...		...0.2816...	
p>0.4...	>0.5...	>0.5...	
<u>Tensión arterial sistólica (mmHg)</u>						
N	43	22	43	22	39	20
\bar{X}	116.79	114.54	116.5	113.4	117.9	117.7
V	29.62	65.45	18.5	27.4	4.00	3.00
SD	28.21	25.58	13.6	16.5	6.3	5.4
SEM	4.30	5.45	2.0	3.5	1.0	1.2
CV	242.91	223.35	116.7	146.1	53.9	46.6
"t"	...1.1754...		...0.7572...		...0.0125...	
p>0.2...	>0.4...	>0.5...	
<u>Amilasemia (u.Wohlgemuth)</u>						
N	43	22	43	22	39	20
\bar{X}	1661.65	2626.54	41.76	39.00	23.89	30.90
V	1623517.66	3446677.68	351.46	628.09	57.46	236.83
SD	1274.17	1856.52	18.74	25.06	7.58	15.38
SEM	194.30	395.81	2.85	5.34	1.21	3.44
CV	76.68	70.61	44.88	64.26	31.72	49.80
"t"	...2.1882...		...0.4554...		...1.9211...	
p	..>0.025...	>0.5...		...>0.05...	

Tabla 21.- RESUMEN EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

	1 ^a A	1 ^a B	2 ^a A	2 ^a B	3 ^a A	3 ^a B
<u>Leucocitos (xmm³)</u>						
N	43	22	43	22	39	20
\bar{X}	15404.65	15200.00	16674.41	16668.18	7912.82	8705.00
V	245652.15	340809.52	230471.87	333441.77	39985.15	56173.42
SD	4956.33	5837.88	4800.74	5774.44	1999.68	2370.09
SEM	755.83	1244.64	732.10	1231.11	320.19	529.96
CV	3217.42	38.40	28.79	34.64	25.27	27.22
"t"1.40....		...0.0418...		...1.2807...	
p>0.1...		...>0.5....		...>0.2....	

<u>Hematocrito (%)</u>						
N	43	22	43	22	39	20
\bar{X}	36.16	34.18	33.84	31.20	42.26	43.34
V	16.49	30.20	25.76	49.75	26.98	30.31
SD	4.06	5.49	5.07	7.05	5.19	5.50
SEM	0.61	1.17	0.77	1.50	0.83	1.23
CV	11.22	16.07	14.99	22.60	12.28	12.70
"t"	...1.4940...		...1.5609...		...0.7269...	
p	... > 0.1...		... > 0.1...		... > 0.4...	

<u>Glucemia (mg%)</u>						
N	43	22	43	22	39	20
\bar{X}	233.18	232.45	232.44	234.09	101.64	106.45
V	9776.25	9449.02	7339.20	7389.51	738.97	486.89
SD	98.87	97.20	85.66	85.96	27.18	22.06
SEM	0.61	20.72	13.06	18.32	4.35	4.93
CV	11.22	41.81	36.85	36.72	26.74	20.72
"t"	...0.0284...		...0.0710...		...0.7310...	
p	... > 0.5...		... > 0.5...		... > 0.4...	

=====

Tabla 22.- RESUMEN EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

	1 ^a A	1 ^a B	2 ^a A	2 ^a B	3 ^a a	3 ^a B
<u>Bicarbonatemia (mEq/l)</u>						
N	43	22	43	22	39	20
\bar{X}	22.44	19.95	21.25	18.77	26.10	26.10
V	12.96	19.37	17.76	14.85	1.35	0.83
SD	3.60	4.40	4.20	3.85	1.16	0.91
SEM	0.54	0.93	0.64	0.82	0.18	0.20
CV	16.04	22.06	19.77	22.52	4.46	3.49
"t"	...2.2904...		...2.3798...		...0.0000...	
p	..>0.025(S).		..>0.01(S).		... = 0.....	
<u>Calcemia (mg%)</u>						
N	43	22	43	22	39	20
\bar{X}	7.20	7.06	7.00	6.91	8.63	8.68
V	0.40	0.48	0.34	0.19	0.26	0.24
SD	0.63	0.69	0.58	0.43	0.51	0.49
SEM	0.09	0.14	0.08	0.09	0.08	0.11
CV	8.86	9.82	8.37	6.30	5.98	5.75
"t"	...0.7936...		...0.6997...		...0.3659...	
p	...>0.4....		...>0.4....		...>0.5...	
<u>Potasemia (mEq/l)</u>						
N	43	22	43	22	39	20
\bar{X}	3.34	3.14	3.13	2.91	4.05	3.93
V	0.09	0.48	0.10	0.50	0.08	0.10
SD	0.31	0.69	0.33	0.71	0.29	0.32
SEM	0.04	0.14	0.05	0.15	0.04	0.07
CV	9.34	22.19	10.52	24.40	7.31	8.30
"t"	...1.2933...		...1.3899...		...1.4290...	
p	...>0.2...		...>0.1...		...>0.1...	

C.-Controles electrocardiográficos y radiológicos.

Las tablas 23, 24 y 25 muestran los resultados recogidos de la realización de electrocardiogramas en los enfermos de ambas series, al ingresar y después del tratamiento. Hemos prestado especial atención a las alteraciones de la repolarización ventricular, que han sido reseñadas como "isquemia" o "lesión" en el sentido exclusivamente descriptivo con que suelen emplearse desde el punto de vista electrocardiográfico. Así, con el término "isquemia" nos referimos a inversiones de la onda T y con el de "lesion" designamos a los desplazamientos del segmento ST, según los patrones característicos de lesión subendocárdica o subepicárdica. La tabla 25' recoge el resumen de la incidencia de cada una de estas alteraciones. En la tabla 26 se relacionan estas alteraciones con los parámetros biológicos y bioquímicos más implicados en la génesis de alteraciones electrocardiográficas.

En las tablas 26 y 27 se presentan las alteraciones encontradas en las radiografías de tórax practicadas al momento de ingresar y al final del tratamiento. Por razones de espacio hemos empleado algunas abreviaturas que indican la presencia de atelectasias laminares, derrame pleural o condensación de lóbulo pulmonar. Estos calificativos, especialmente los de condensación y atelectasia laminar, han sido empleados de forma meramente descriptiva, tal y como es habitual en radiología. La tabla 28 contiene un resumen de la incidencia de es-

tas alteraciones en el conjunto de enfermos estudiados.

Las tablas 29 y 30 recogen las alteraciones encontradas en ambas series en las radiografías de abdomen que nos ayudaron al diagnóstico de pancreatitis en el momento del ingreso de los pacientes. El resumen de dichas alteraciones se encuentra en la tabla 31. Se ha buscado especialmente la aparición de "asa centinela" y del "colon cortado". Con el primer término nos referimos a la presencia de gas que dilata un asa de intestino delgado aislada, con o sin nivel hidroaéreo, generalmente localizada en el cuadrante superior izquierdo del abdomen o en epigastrio. Bajo la denominación "colon cortado" designamos la distensión aérea del transverso o del ángulo esplénico con colapso del colon descendente.

El resultado de la exploración radiológica de las vías biliares se muestra en las tablas 32 y 33. En la mayor parte de los enfermos se practicó la exploración radiológica de las vías biliares por vía oral, en caso de no plenificación se recurrió a la colecistografía intravenosa. Se han descrito los casos como: litiasis, estenosis del colédoco y vesícula excluida. La tabla 34 recoge el resumen de las alteraciones descritas.

La exploración mediante papilla de bario del estómago y duodeno, queda reflejado en las tablas 35 y 36 y el resumen de los hallazgos en la tabla 37. Los casos con de-

formidad del bulbo, pero sin evidencia de nicho los señalamos como "bulbo deformado", incluyendo como ulcus sólo aquellos pacientes en que era evidente la imagen de nicho. Con el término "crecimiento pancreático" indicamos la existencia de signos de compresión extrínseca y desplazamiento del estómago o duodeno por aumento del tamaño del páncreas en conjunto o en alguna de sus partes.

En los casos en que se demostró vesícula excluida se practicó ultrasonografía abdominal y también en los casos dudosos de pancreatitis al ingreso. Mediante esta técnica se ha comprobado también la presencia de masa pancreática y su evolución en el curso de la pancreatitis. Las tablas 38 y 39 recogen los datos y la tabla 40 el resumen de estos hallazgos.

En los casos en que la radiografía con papilla de bario o el ECO permitían la sospecha o diagnóstico de masa pancreática realizamos un TAC-abdominal, con el fin de confirmar dicha alteración. Los resultados se recogen en las tablas 41, 42 y 43.

Las figuras 14,15,16,17,18,19,20,21,22,23 y 24 muestran algunas ilustraciones representativas de las exploraciones radiográficas efectuadas.

LEYENDA ABREVIATURAS PARA LAS TABLAS 23 Y 24

ESV: Extrasistolia supraventricular
IPD: Isquemia posterodiafragmática
IE: Isquemia extensa
IAL: Isquemia antero-lateral
LSEn: Lesión sub-endocárdica
LSEp: Lesión sub-epicárdica
NAPD: Necrosis antigua postero-diafragmática
FA: Fibrilación auricular
HAI: Hemibloqueo anterior izquierdo
B2RD: Bloqueo 2º grado rama derecha
TS: Taquicardia sinusal
DK: Hipokaliemia
DCa: Hipocalcemia
EV: Extrasistolia ventricular
N: Normal

Tabla 23.- HALLAZGOS ELECTROCARDIOGRAFICOS (SERIE "A")

<u>Clave</u>	<u>Ingreso</u>	<u>Final tratamiento</u>
A.01	ESV	N
A.02	N	-
A.03	IPD	IPA
A.04	N	IE
A.05	ESV-IPD	IPD
A.06	IE	-
A.07	N	N
A.08	N	IE
A.09	IE	IE
A.10	N	N
A.11	N	IE
A.12	LSEn	LSEn
A.13	TS	LSEn
A.14	N	ESV
A.15	IPD	N
A.16	-	EV
A.17	IAL	TS
A.18	N	N
A.19	IPD	-
A.20	N	N
A.21	N	N
A.22	LSEp	LSEp
A.23	N	LSEp
A.24	DK	N
A.25	N	N
A.26	TS	IE
A.27	TS-DK	N
A.28	IE	-
A.29	N	IPD
A.30	LSEp	N
A.31	N	N
A.32	TS-LSEp	-
A.33	-	N
A.34	-	IE
A.35	-	NAPD
A.36	IE	-
A.37	NAPD	-
A.38	N	DK
A.39	IE	FA-ID
A.40	TS-IE	B2 ^o RD
A.41	FA	-
A.42	N	-
A.43	DK-DCa	N

=====

Véase leyenda abreviaturas

Tabla 24.- HALLAZGOS ELECTROCARDIOGRAFICAS (SERIE "B")

<u>Clave</u>	<u>Ingreso</u>	<u>Final tratamiento</u>
B.01	N	N
B.02	N	N
B.03	TS-EV-HAI	-
B.04	DK	TS-IE
B.05	N	N
B.06	IPD-B2RD	B2RD
B.07	LSEp	N
B.08	N	N
B.09	-	N
B.10	IPD	-
B.11	N	-
B.12	N	N
B.13	ESV-IE	TS-ESV
B.14	LSEp	IE
B.15	N	N
B.16	N	N
B.17	IE	-
B.18	IE	IPD
B.19	N	-
B.20	N	N
B.21	N	N
B.22	N	N

 Véase leyenda abreviaturas

Tabla 25.- RESUMEN ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS

<u>Hallazgo ECG</u>	<u>Serie A</u>		<u>Serie B</u>		<u>Total %</u>	
	<u>ingreso</u>	<u>final trat^o</u>	<u>ingreso</u>	<u>final trat^o</u>	<u>ingreso</u>	<u>final trat^o</u>
Alter. repolarización	16	15	7	4	38.33	37.25
Alter. ritmo y/o conducción	8	5	3	3	18.33	15.68
Alguna otra alteración	3	1	1	0	6.66	1.96
Sin alteraciones	16	14	12	9	---	---
% sin alteraciones	41.02	41.17	57.14	52.94	46.66	45.09
N ^o total enfermos explorados	39	34	21	17	60	51

	Chi-cuadrado de las diferencias	Significación
Ingreso	1.435	p > 0.300
Final tratamiento	2.209	p > 0.300

243

Tabla 25 (bis).- RESUMEN ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS (SERIES A Y B)

Alteración ECG en relación con:	Ingreso		Final trat ^o		Chi-cuadrado χ^2	Significación p
	SI	NO	SI	NO		
Hipopotasemia ($K \leq 3,5$ mEq/l)	22	21	0	0	0.286	< 0.300
Hipocalcemia ($Ca \leq 8$ mg%)	25	28	3	1	0.079	< 0.300
Hipotensión (TA sistólica ≤ 100 mmHg) 7	6	0	0	0	0.007	< 0.300
Acidosis metabólica ($CO_2H \leq 22$ mEq/l)	19	12	1	0	1.432	< 0.300
=====						
Total Alteraciones	32		28		0.737	< 0.300
Total Explorados	60		51		---	---

244

Tabla 26.- HALLAZGOS EN LA RADIOGRAFIA DE TORAX (SERIE "A")

Clave	Descripción alteración	
	Ingreso	Final tratamiento
A.01	No	No
A.02	Derrame	No
A.03	No	No
A.04	No	No
A.05	Atelectasia	Atelectasia
A.06	Derrame	-
A.07	Derrame	Derrame
A.08	Derrame	Derrame
A.09	Atelectasia	Atelectasia
A.10	No	No
A.11	Derrame	No
A.12	No	No
A.13	No	Atelectasia
A.14	Atelectasia	No
A.15	No	No
A.16	No	No
A.17	No	No
A.18	No	-
A.19	Derrame	No
A.20	No	No
A.21	Infiltrado	No
A.22	No	No
A.23	No	No
A.24	No	Derrame
A.25	Derrame	No
A.26	Derrame	No
A.27	No	-
A.28	Derrame	No
A.29	No	No
A.30	No	No
A.31	Atelectasia	Atelectasia
A.32	No	no
A.33	Derrame	Derrame
A.34	Atelectasia	-
A.35	No	No
A.36	No	No
A.37	Derrame	No
A.38	No	No
A.39	Atelectasia	Atelectasia
A.40	No	No
A.41	No	No
A.42	Atelectasia	Atelectasia
A.43	No	No

=====

Tabla 27.- HALLAZGOS RADIOGRAFICOS TORAX (SERIE "B")

<u>Clave</u>	<u>Descripción alteración</u>	
	<u>Ingreso</u>	<u>Final tratamiento</u>
B.01	No	No
B.02	No	No
B.03	Derrame	No
B.04	No	No
B.05	No	No
B.06	Atelectasia	Atelectasia
B.07	No	No
B.08	No	No
B.09	No	No
B.10	Derrame	-
B.11	Atelectasia	Atelectasia
B.12	No	No
B.13	Derrame	-
B.14	No	-
B.15	No	No
B.16	No	No
B.17	Derrame	-
B.18	No	No
B.19	Atelectasia	Atelectasia
B.20	No	No
B.21	No	No
B.22	Atelectasia	No
=====		

Tabla 28.- RESUMEN HALLAZGOS RADIOGRAFIA DE TORAX

<u>Hallazgo al ingreso</u>	<u>Serie "A"</u>	<u>Serie "B"</u>	<u>Total %</u>
Sin alteraciones	24	14	58.46
Derrame pleural	11	4	23.07
Atelectasia y/o infiltrado	8	4	18.46
Total exploraciones	43	22	100.00
 <u>Hallazgo al final del tratamiento</u>			
Sin alteraciones	29	15	77.29
Derrame pleural	4	-	7.04
Atelectasia y/o infiltrado	6	3	16.66
Total exploraciones	39	18	100.00
=====			
Chi-cuadrado de las diferencias (ingreso)	$\chi^2=0.216$		
Significación	$p>0.300$		

Tabla 29.- RADIOGRAFIA SIMPLE ABDOMEN (SERIE "A")

<u>Clave</u>	<u>Descripción alteración</u>
A.01	Gas en delgado y colon
A.02	Niveles hidroaéreos, colon cortado
A.03	Gas en delgado y colon
A.04	Asa centinela, colon cortado
A.05	Sin alteraciones
A.06	Colon cortado
A.07	Asa centinela, colon cortado
A.08	Gas en delgado y colon
A.09	Asa centinela con nivel
A.10	Asa centinela
A.11	Colon cortado
A.12	Sin alteraciones
A.13	Asa centinela, colon cortado
A.14	Gas en delgado, colon cortado
A.15	Gas en delgado y colon
A.16	Gas en delgado y colon
A.17	Asa centinela, colon cortado
A.18	Normal
A.19	Niveles hidroaéreos, colon cortado
A.20	Gas en colon
A.21	Gas en colon
A.22	Asa centinela, colon cortado
A.23	Colon cortado
A.24	Dilatación gástrica
A.25	Niveles hidroaéreos, colon cortado
A.26	Gas en colon
A.27	Asa centinela
A.28	Niveles hidroaéreos
A.29	Colon cortado
A.30	Niveles hidroaéreos
A.31	Gas en delgado y colon
A.32	Asa centinela, colon cortado
A.33	Gas en delgado y colon
A.34	Niveles hidroaéreos
A.35	Asa centinela, colon cortado
A.36	Normal
A.37	Niveles hidroaéreos
A.38	Normal
A.39	Colon cortado
A.40	Gas en delgado y colon
A.41	Colon cortado
A.42	Asa centinela con nivel
A.43	Dilatación gástrica

=====

Tabla 30.- RADIOGRAFIA SIMPLE ABDOMEN (SERIE "B")

<u>Clave</u>	<u>Descripción alteración</u>
B.01	Dilatación gástrica, asa centinela, colon cortado
B.02	Gas en delgado y colon
B.03	Asa centinela, colon cortado
B.04	Asa centinela
B.05	Normal
B.06	Gas en delgado y colon
B.07	Gas en delgado y colon
B.08	Gas en delgado
B.09	Gas en delgado y colon
B.10	Dilatación gástrica, asa centinela, colon cortado
B.11	Gas en colon
B.12	Ascitis, asa centinela
B.13	Normal
B.14	Asa centinela
B.15	Litiasis biliar
B.16	Asa centinela, colon cortado
B.17	Normal
B.18	Asa centinela, colon cortado
B.19	Niveles hidroaéreos, colon cortado
B.20	Asa centinela, colon cortado
B.21	Niveles hidroaéreos, colon cortado
B.22	Litiasis biliar, gas en delgado
=====	

Tabla 31.- RESUMEN HALLAZGOS RADIOGRAFIA SIMPLE DE ABDOMEN

<u>Hallazgos</u>	<u>Serie A</u>	<u>Serie B</u>	<u>Total %</u>
Signos típicos de pancreatitis:			<u>69.36</u>
. asa centinela	11	9	30.76
. colon cortado	17	8	38.46
Otros signos de irritación peritoneal			<u>52.29</u>
. dilatación gástrica	2	2	6.15
. gas en delgado y colon	10	10	30.76
. niveles hidroaéreos	8	2	15.38
otras alteraciones	-	3	4.61
Normales	5	4	13.84
Total enfermos explorados	43	22	100.00
=====			
Chi-cuadrado de las diferencias	$\chi^2=0.193$		
Significación	$p > 0.300$		

Tabla 32.- EXPLORACION RADIOGRAFICA VIAS BILIARES (SERIE "A")

<u>Clave</u>	<u>Descripción alteración</u>
A.01	Litiasis biliar
A.02	-
A.03	Litiasis biliar
A.04	Litiasis biliar
A.05	Normal
A.06	Normal
A.07	Normal
A.08	Litiasis biliar
A.09	Litiasis biliar
A.10	Normal
A.11	Normal
A.12	Vesícula excluida
A.13	Normal
A.14	Litiasis biliar
A.15	Litiasis biliar
A.16	Normal
A.17	Normal
A.18	Vesícula excluida
A.19	Litiasis biliar
A.20	Normal
A.21	Normal
A.22	Normal
A.23	Normal
A.24	Normal
A.25	Normal
A.26	Normal
A.27	Vesícula excluida
A.28	Vesícula excluida
A.29	Normal
A.30	Litiasis biliar
A.31	Normal
A.32	Normal
A.33	Normal
A.34	Litiasis biliar
A.35	Normal
A.36	Normal
A.37	Normal
A.38	Vesícula excluida
A.39	Normal
A.40	Litiasis biliar
A.41	Litiasis biliar
A.42	Normal
A.43	Normal

=====

Tabla 33.- EXPLORACION RADIOGRAFICA VIAS BILIARES (SERIE "B")

<u>Clave</u>	<u>Descripción alteración</u>
B.01	Normal
B.02	Litiasis biliar
B.03	Normal
B.04	Litiasis biliar
B.05	Vesícula excluida
B.06	Vesícula excluida
B.07	Litiasis biliar
B.08	Litiasis biliar
B.09	Vesícula excluida
B.10	Normal
B.11	Normal
B.12	Normal
B.13	Vesícula excluida
B.14	Normal
B.15	Normal
B.16	Litiasis biliar
B.17	Vesícula excluida
B.18	Normal
B.19	Litiasis biliar
B.20	Litiasis biliar
B.21	Vesícula excluida
B.22	Litiasis biliar
=====	

Tabla 34.- RESUMEN EXPLORACION RADIOGRAFICA VIAS BILIARES

	<u>Serie A</u>	<u>Serie B</u>	<u>Total %</u>
Total exploraciones realizadas	42	22	48.46
Hallazgos encontrados:			
. Litiasis biliar	12	8	30.76
. Vesícula exluída	5	6	16.92
Sin alteraciones	25	8	52.30
=====			
Chi-cuadro de las diferencias	$\chi^2=2.245$		
Significación	$p>0.100$		

Tabla 35.- EXPLORACION GASTRODUODENAL (SERIE "A")

<u>Clave</u>	<u>Descripción alteración</u>
A.01	Normal
A.02	Apertura marco duodenal
A.03	Normal
A.04	Normal
A.05	Bulbo deformado
A.06	Ulcus duodenal
A.07	Normal
A.08	Imagen de "3invertido"
A.09	Normal
A.10	Elevación del antro
A.11	Ulcus duodenal
A.12	Normal
A.13	Normal
A.14	Normal
A.15	Desplazamiento anterior
A.16	Normal
A.17	Normal
A.18	Normal
A.19	Descenso ángulo de Treitz
A.20	Bulbo deformado
A.21	Ulcus péptico
A.22	Normal
A.23	Normal
A.24	Descenso del ángulo de Treitz
A.25	Normal
A.26	Normal
A.27	Descenso del ángulo de Treitz
A.28	Desplazamiento lateral y de antro
A.29	Normal
A.30	Normal
A.31	Normal
A.32	Descenso ángulo de Treitz
A.33	Normal
A.36	Normal
A.37	Bulbo deformado
A.38	Elevación del antro, Descenso ángulo de Treitz
A.39	Normal
A.40	Apertura del marco, Desplazamiento lateral
A.41	Normal
A.42	Normal
A.43	Elevación del antro
A.34	Normal
A.35	Normal

Tabla 36.- EXPLORACION GASTRODUODENAL (SERIE "B")

<u>Clave</u>	<u>Descripción alteración</u>
B.01	Gastrectomía
B.02	-
B.03	Normal
B.04	Normal
B.05	Deformidad bulbo
B.06	Normal
B.07	Normal
B.08	Descenso del angulo de Treitz
B.09	Normal
B.10	Diverticulo duodenal
B.11	Deformidad bulbo
B.12	Apertura marco duodenal
B.13	Apertura marco duodenal
B.14	Normal
B.15	Normal
B.16	Normal
B.17	Elevación antro
B.18	Bulbo deformado
B.19	Normal
B.20	Normal
B.21	Bulbo deformado, Apertura del marco
B.22	Normal

=====

Tabla 37.- RESUMEN DE LA EXPLORACION GASTRODUODENAL

	<u>Serie A</u>	<u>Serie B</u>	<u>Total %</u>
Total enfermos explorados	43	21	98.46
Hallazgos encontrados:			
. sugerentes masá pancreática	12	5	26.56
. compatibles con ulcus péptico	6	5	17.18
Sin alteraciones	25	11	56.25

=====

Chi-cuadro de las diferencias $\chi^2=0.002$
Significación $p>0.500$

Tabla 38.- ULTRASONOGRAFIA ABDOMINAL (SERIE "A")

<u>Clave</u>	<u>Hallazgo ecográfico</u>
A.08	Litiasis biliar
A.10	Normal
A.12	Normal
A.13	Normal
A.18	Litiasis biliar
A.19	Masa pancreática
A.24	Normal
A.27	Normal
A.28	Masa pancreática
A.32	Normal
A.38	Masa pancreática
A.40	Masa pancreática

=====

Tabla 39.- ULTRASONOGRAFIA ABDOMINAL (SERIE "B")

<u>Clave</u>	<u>Hallazgo ecográfico</u>
B.04	Litiasis biliar
B.05	Litiasis biliar
B.06	Litiasis biliar
B.09	Normal
B.12	Normal
B.13	Masa pancreática
B.14	Normal
B.17	Masa pancreática
B.18	Normal
B.21	Masa pancreática
B.22	Litiasis biliar

=====

Tabla 40.- RESUMEN HALLAZGOS ULTRASONOGRAFICOS

<u>Clave</u>	<u>Indicación</u>		<u>Resultado</u>
	<u>Vesícula exluída</u>	<u>Sospecha masa</u>	
A.08	-	si	Litiasis biliar
A.10	-	-	Normal
A.12	si	-	Normal
A.13	-	-	Normal
A.18	si	-	Litiasis biliar
A.19	si	si	Masa pancreática
A.24	-	si	Normal
A.27	si	si	Normal
A.28	si	si	Masa pancreática
A.32	-	si	Normal
A.38	si	si	Masa pancreática
A.40	-	si	Masa pancreática
B.04	-	-	Litiasis biliar
B.05	si	-	Litiasis biliar
B.06	si	-	Litiasis biliar
B.09	-	-	Normal
B.12	-	si	Normal
B.13	si	si	Masa pancreática
B.14	-	-	Normal
B.17	si	si	Masa pancreática
B.18	-	-	Normal
B.21	si	si	Masa pancreática
B.22	-	-	Litiasis biliar

=====

Tabla 41.- TAC ABDOMINAL (SERIE "A")

<u>Clave</u>	<u>Hallazgo en el scanner</u>
A.02	Normal
A.04	Normal
A.10	Normal
A.15	Edema pancreático
A.19	Masa pancreática, Litiasis biliar
A.27	Normal
A.28	Masa pancreática, Litiasis biliar
A.38	Masa pancreática
A.40	Masa pancreática

=====

Tabla 42.- TAC ABDOMINAL (SERIE "B")

<u>Clave</u>	<u>Hallazgo del scanner</u>
B.04	Normal
B.06	Litiasis biliar
B.13	Masa pancreática
B.17	Masa pancreática
B.21	Masa pancreática

=====

Tabla 43.- RESUMEN HALLAZGOS TAC ABDOMINAL

<u>Clave</u>	<u>Vesícula excluida</u>	<u>Sospecha masa</u>	<u>ECO(+)</u>	<u>Resultado</u>
A.02	-	si	-	Normal
A.04	-	-	-	Normal
A.10	-	si	no	Normal
A.15	-	-	no	Edema pancreático
A.19	-	si	si	Masa, Litiasis
A.27	si	si	no	Normal
A.28	si	si	si	Masa, Litiasis
A.38	si	si	si	Masa
A.40	-	si	si	Masa
B.04	-	-	no	Normal
B.06	si	-	si	Litiasis biliar
B.13	si	si	si	Masa páncreas
B.17	si	si	si	Masa páncreas
B.21	si	si	si	Masa páncreas

D.- Evolución, complicaciones y desenlace.

Hemos considerado de especial interés el hacer una valoración inicial de la gravedad en todos los casos de pancreatitis estudiados. Los criterios utilizados, como ya se comentó en el capítulo de material y métodos, nos van a permitir una cuantificación individual y su manejo estadístico. También podíamos, mediante su aplicación dividir las pancreatitis en tres grandes grupos: leves, moderadas y graves, según la puntuación alcanzada.

I.- Alteraciones analíticas graves:

Hematocrito: Su descenso es frecuente en el curso de las pancreatitis como ha quedado reflejado en las tablas 14-15-18-19 y 21. No obstante, no hemos aplicado la misma significación al descenso de 3 puntos que a un descenso más importante. Aplicando los criterios de gravedad, dividimos a los enfermos respecto al descenso del hematocrito en 3 grupos: los que la alteración era menor a 5 puntos (límite inferior de la normalidad 40%); los que presentaron un descenso entre 5 y 8 puntos, a los que les hemos dado un punto de gravedad; y, por último un tercer grupo en que el descenso era mayor de 8 puntos, con una valoración de gravedad de 3. Estos datos, junto a los restantes parámetros analíticos, están recogidos en las tablas 44 y 45, para ambas series de enfermos.

Leucocitos: Las tablas 44 y 45 representan las elevaciones de la cifra de leucocitos en el momento del ingreso. Aplicando la tabla de gravedad, quedan los pacientes divididos en 3 grupos: con leucocitos inferiores a 15000 por cc., entre 15000-25000 por cc., con un punto de gravedad, y , en tercer lugar, con cifras superiores a 25000 por cc. con dos puntos de gravedad.

Glucosa: (Tablas 44 y 45), la fragmentación en grupos se ha realizado con el siguiente criterio: un punto de gravedad para los pacientes con cifras superiores a 200 mg% e inferiores a 400 mg%; y, tres puntos para los casos con cifras de glucemia superiores a 400 mg%.

Calcio y bicarbonato: Como ya ha podido observarse en las tablas 14-15-18-19 y 21, en el curso de las pancreatitis agudas es prácticamente una norma el descenso de los valores de estos dos parámetros. No obstante, la acidosis metabólica y la hipocalcemia, aunque presentes, no tienen la misma significación, si no se tiene en cuenta la intensidad de las mismas, esta intensidad es la que va a definir la gravedad del cuadro y el posible ensombrecimiento del pronóstico. Las tablas 44 y 45 recogen los datos pertenecientes a las dos series agrupados según la puntuación del índice de gravedad ya comentado. El descenso del bicarbonato entre 20 y 10 mEq/l supone un punto, y un descenso mayor de 3 puntos. El descenso de la calcemia por debajo de 7 mg% se le ha puntuado con un 3.

Potasio: La alteración en las cifras de potasio es tanto un hecho acompañante de las pancreatitis en sí mismas, como una consecuencia de la aspiración nasogástrica empleada. Hemos valorado el descenso de la kaliemia con 3 puntos cuando la cifra determinada era inferior a 3 mEq/l. Tablas 44 y 45.

II.- Signos clínicos de gravedad:

Cianosis: (Tablas 46 y 47). La presencia de cianosis se ha considerado clásicamente como un dato de gravedad en la evolución de las pancreatitis agudas. En nuestro estudio, los pacientes que presentaron este dato recibieron dos puntos en su valoración de gravedad inicial. La media de gravedad en la serie A en cuanto a cianosis fue de 0.46 frente a 0.54 en la serie B.

Equimosis: (Tablas 46 y 47). Siempre se ha considerado un signo ominoso por traducir la forma hemorrágica de la pancreatitis o la presencia de coagulopatía asociada. En nuestro estudio hemos concedido el valor de 5 puntos a su presentación. Las tablas mencionadas recogen su incidencia en nuestras series.

Alteraciones pleuropulmonares: Nos referimos con ellas a los casos que presentaron derrame pleural, condensación o atelectasia en las radiografías de tórax practicadas en el ingreso de los pacientes. Se les ha puntuado con 3 puntos de gravedad.

Las tablas 46 y 47 recogen los pacientes de nuestra serie que han presentado alguna o todas de estas alteraciones radiográficas.

Ileo duodenal: Nos referimos con ello a la intolerancia oral pasados 7 días de evolución del cuadro agudo de pancreatitis. Se ha valorado con 7 puntos en los pacientes en que dicha alteración se demostró en el curso de su evolución. La presentación en nuestros pacientes se recoge en las tablas 46 y 47.

Shock: La presencia de insuficiencia circulatoria periférica es, sin duda, junto a la presencia de masa inflamatoria, uno de los datos de mayor gravedad en el curso clínico de las pancreatitis y que se acompaña de mayor mortalidad. Se ha valorado con 10 puntos de gravedad. Su incidencia queda reflejada en las tablas 46 y 47.

Masa inflamatoria pancreática: (Tablas 46 y 47). Es la complicación "princeps" de la evolución de una pancreatitis aguda. Con ella incluimos a todos los enfermos que han desarrollado masa, reflejando con ello la presencia de pseudoquistes, abscesos y flemones pancreáticos. El diagnóstico se basó en ultrasonografía abdominal y TAC, teniendo la mayor parte de los casos confirmación quirúrgica o necrópsica. Se ha valorado al igual que el shock con 10 puntos de gravedad.

Otras complicaciones descritas, tales como la hemorragia digestiva, esteatonecrosis ósea, etc., no se han presentado en nuestras series, por lo que no quedan reflejadas en las valoraciones de gravedad.

La presencia de encefalopatía pancreática, considera un rasgo de gravedad, se ha sacado de esta valoración global por constituir el motivo central de nuestra Tesis, quedando minuciosamente detallada en la segunda parte de los resultados.

III.- Valoración global de la gravedad:

La tabla 48 recoge los datos de gravedad referentes a las dos series, aplicados los criterios de objetivación antes comentados. La gravedad media de la serie A fue de 7.86 ± 8.34 , frente a la media de la serie B 11.68 ± 11.49 (Fig. 25).

La distribución de nuestros enfermos en pancreatitis leves moderadas y graves queda también representada en la tabla 48 y en la figura 26. Como se mencionó en el capítulo de material y métodos, se consideraron leves las pancreatitis hasta 3 puntos en la escala de gravedad, de 4 a 10 puntos se consideraron moderadas, y, puntuaciones superiores fueron catalogadas como pancreatitis graves.

IV.- Tratamiento:

La tabla 49 recoge la modalidad de tratamiento emple-

ada en cada serie. Se ha denominado tratamiento quirúrgico a la situación que obligó al drenaje operatorio de un pseudoquiste y/o absceso pancreáticos, y a las pancreatectomías debidas a secuestros y flemones pancreáticos. En el resto de los casos se ha considerado como "médico" el tratamiento empleado. En ambas series se ha recurrido a la intervención operatoria en 3 casos.

V.- Mortalidad:

En la tabla 50 representamos el índice de mortalidad en ambas series de pacientes, el índice de la serie A fue de 6.97% y en la serie B de 9.09%. En esta tabla también representamos la incidencia de mortalidad en relación al índice de gravedad, observándose que todos los casos fallecidos se encuentran clasificados dentro del grupo de pancreatitis graves en ambas series. (Fig. 27).

La tabla 51 detalla la causa de la muerte y un resumen de los hallazgos necrópsicos, en los que se practicó este examen, en los seis enfermos fallecidos en el curso de la pancreatitis aguda.

LEYENDA A LAS TABLAS 44 Y 45 (CRITERIOS DE GRAVEDAD)

Hematocrito:

- 0= descenso menor a 5 puntos
- 1= descenso entre 5 y 8 puntos
- 3= descenso mayor a 8 puntos

Leucocitos:

- 0= elevación menor a $15.000/\text{mm}^3$
- 1= elevación entre 15 - $25000/\text{mm}^3$
- 2= elevación mayor a $25000/\text{mm}^3$

Glucemia:

- 0= elevación menor a 200mg%
- 1= elevación entre 200 - 400 mg%
- 3= elevación mayor a 400 mg%

Bicarbonatemia:

- 0= valor mayor a 20 mEq/l
- 1= valor entre 10 - 20 mEq/l
- 3= valor menor a 20 mEq/l

Calcemia:

- 0= valor mayor a 7 mg%
- 1= valor menor a 7 mg%

Potasemia:

- 0= valor mayor a 3 mEq/l
- 1= valor menor a 3 mEq/l

Tabla 44.- ALTERACIONES ANALITICAS GRAVES (SERIE "A")

Clave	Hemat.	Leucocitos	Glucosa	CO ₂ H ⁻	Calcio	Potasio
A.01	0	0	0	0	0	0
A.02	1	0	1	0	1	0
A.03	1	1	1	0	0	1
A.04	1	1	1	0	0	0
A.05	1	1	0	1	1	1
A.06	0	0	1	1	1	0
A.07	0	0	0	0	0	0
A.08	0	1	1	0	0	0
A.09	1	0	0	0	0	0
A.10	0	1	0	0	1	0
A.11	3	1	1	1	1	1
A.12	0	0	0	0	0	0
A.13	0	1	3	1	0	0
A.14	1	0	0	0	0	0
A.15	1	0	0	0	1	0
A.16	0	0	0	0	0	0
A.17	1	1	1	0	0	1
A.18	3	1	3	1	1	0
A.19	1	0	0	0	1	0
A.20	1	1	1	1	1	0
A.21	0	0	0	0	0	0
A.22	1	1	0	0	1	0
A.23	0	0	0	0	0	0
A.24	0	0	1	0	0	0
A.25	0	1	1	1	1	0
A.26	0	1	1	0	0	0
A.27	0	0	0	0	0	0
A.28	3	1	1	1	1	1
A.29	1	1	3	0	0	0
A.30	0	0	1	0	0	0
A.31	3	0	3	1	1	0
A.32	0	1	0	0	0	0
A.33	0	1	0	0	0	0
A.34	3	1	1	0	1	0
A.35	0	1	1	1	0	0
A.36	1	0	1	1	1	0
A.37	3	1	0	0	0	0
A.38	0	2	3	0	0	0
A.39	0	0	1	0	1	0
A.40	1	1	0	0	1	1
A.41	0	0	1	1	1	0
A.42	0	0	1	0	1	0
A.43	1	-0	3	0	1	0

Indices 0, 1, 2, 3 según criterios de gravedad. Véase leyenda
tablas 44 y 45

Tabla 45.- ALTERACIONES ANALÍTICAS GRAVES (SERIE "B")

<u>Clave</u>	<u>Hemat.</u>	<u>Leucocitos</u>	<u>Glucosa</u>	<u>CO₂H⁻</u>	<u>Calcio</u>	<u>Potasio</u>
B.01	1	1	1	0	0	0
B.02	0	1	1	0	0	0
B.03	3	0	0	3	1	1
B.04	3	0	1	3	0	1
B.05	0	0	1	0	1	0
B.06	0	0	0	1	0	0
B.07	1	0	0	0	0	0
B.08	0	1	0	0	0	0
B.09	1	0	0	0	1	0
B.10	3	1	1	1	1	0
B.11	3	2	1	0	0	0
B.12	3	0	1	0	0	1
B.13	3	1	0	1	1	1
B.14	3	0	1	0	0	0
B.15	0	1	1	0	1	1
B.16	3	0	3	1	0	1
B.17	3	1	1	1	1	1
B.18	3	1	1	0	0	0
B.19	0	1	0	1	0	0
B.20	1	1	1	3	1	1
B.21	0	0	1	1	1	1
B.22	3	0	3	0	1	0

=====

Indices 0, 1, 2, 3 según criterios de gravedad

Véase leyenda tablas 44 y 45

=====

LEYENDA A LAS TABLAS 46 Y 47 (CRITERIOS DE GRAVEDAD)

Cianosis, presente 2 puntos

Equimosis, presente 5 puntos

Alteraciones pleuro-pulmonares,
presentes 3 puntos

Shock: presente 10 puntos

Ileo mayor de 7 días:
presente 7 puntos

Masa pancreática:
presente 10 puntos

Tabla 46.- ALTERACIONES EVOLUTIVAS GRAVES (SERIE "A")

Clave	Cianosis	Equimosis	Alter. pleuro- pulmonar	Shock	Ileo	Masa
A.01	0	0	0	0	0	0
A.02	0	0	3	0	0	0
A.03	0	0	0	0	0	0
A.04	2	0	0	0	0	0
A.05	2	0	3	0	0	0
A.06	0	0	3	10	0	0
A.07	0	0	3	0	0	0
A.08	2	0	3	0	0	0
A.09	0	0	3	0	0	0
A.10	2	0	0	0	0	0
A.11	0	0	3	0	0	0
A.12	0	0	0	0	0	0
A.13	0	0	0	0	0	0
A.14	0	0	3	0	0	0
A.15	2	0	0	0	0	0
A.16	0	0	0	0	0	0
A.17	0	0	0	0	0	0
A.18	0	0	0	0	0	0
A.19	2	0	3	10	0	10
A.20	0	0	0	0	0	0
A.21	0	0	3	0	0	0
A.22	0	0	0	0	0	0
A.23	0	0	0	0	0	0
A.24	2	0	0	0	0	0
A.25	2	0	3	0	0	0
A.26	0	0	3	0	0	0
A.27	0	0	0	0	0	0
A.28	2	5	3	10	0	0
A.29	0	0	0	0	0	10
A.30	0	0	0	0	0	0
A.31	0	0	3	0	7	0
A.32	0	0	0	0	0	0
A.33	0	0	3	0	0	0
A.34	2	0	3	10	0	0
A.35	0	0	0	0	7	0
A.36	0	0	0	0	0	0
A.37	0	0	3	0	0	0
A.38	0	0	0	0	0	10
A.39	2	5	3	10	7	0
A.40	0	0	0	0	7	10
A.41	0	0	0	0	0	0
A.42	0	0	3	0	0	0
A.43	0	0	0	0	0	0

=====

Indices 2,3,5,7,10 según criterios de gravedad. Leyenda tabl. 46 y 47

Tabla 47.- ALTERACIONES EVOLUTIVAS GRAVES (SERIE "B")

Clave	Cianosis	Equimosis	Alter. pleuro- pulmonar	Shock	Ileo	Masa
B.01	0	0	0	0	0	0
B.02	0	0	0	0	0	0
B.03	2	0	3	0	0	0
B.04	0	0	0	0	7	0
B.05	0	0	0	0	0	0
B.06	0	0	3	0	0	0
B.07	2	0	0	0	0	0
B.08	0	0	0	0	0	0
B.09	0	0	0	0	0	0
B.10	0	5	3	10	0	0
B.11	2	0	3	0	7	0
B.12	0	0	0	0	0	0
B.13	2	0	3	10	7	10
B.14	0	0	0	0	0	0
B.15	0	0	0	0	0	0
B.16	0	0	0	0	0	0
B.17	2	5	3	10	0	10
B.18	0	0	0	0	0	0
B.19	0	0	3	0	0	10
B.20	0	0	0	0	0	0
B.21	2	5	0	10	0	10
B.22	0	0	3	0	7	0

=====
 Indices 2,3,5,7,10 según criterios de gravedad

Véase leyenda a las tablas 46 y 47

Tabla 48.- VALORACION GLOBAL DE LA GRAVEDAD (SERIE "A")

<u>Clave</u>	<u>Puntuación total (bioquímica y evolución)</u>
A.01	0
A.02	6
A.03	4
A.04	5
A.05	10
A.06	16
A.07	3
A.08	7
A.09	4
A.10	4
A.11	11
A.12	0
A.13	5
A.14	4
A.15	4
A.16	0
A.17	4
A.18	9
A.19	27
A.20	5
A.21	3
A.22	3
A.23	0
A.24	3
A.25	9
A.26	5
A.27	0
A.28	38
A.29	5
A.30	1
A.31	18
A.32	1
A.33	4
A.34	21
A.35	10
A.36	4
A.37	7
A.38	15
A.39	29
A.40	21
A.41	3
A.42	5
A.43	5

=====

Tabla 48(bis).- VALORACION GLOBAL DE LA GRAVEDAD (SERIE "B")

<u>Clave</u>	<u>Puntuación total (bioquímica y evolución)</u>
B.01	3
B.02	2
B.03	13
B.04	15
B.05	2
B.06	4
B.07	3
B.08	1
B.09	2
B.10	25
B.11	18
B.12	5
B.13	39
B.14	4
B.15	4
B.16	8
B.17	38
B.18	5
B.19	15
B.20	8
B.21	31
B.22	17

=====

Tabla 48(trip).- DISTRIBUCION DE LOS GRUPOS SEGUN LA GRAVEDAD

	<u>Serie "A"</u>	<u>Serie "B"</u>	<u>Total %</u>
<u>Leves</u> (0-3 puntos)	12	6	27.69
<u>Moderadas</u> (4-10 puntos)	22	7	44.61
<u>Graves</u> (más 10 puntos)	9	9	27.69
=====			
Total	43	22	65 = 100 %

χ^2 2.0329

p > 0.3

<u>Valoración gravedad</u>	<u>Serie A</u>	<u>Serie B</u>
N	43	22
\bar{X}	7.86	11.68
SD	8.34	11.49
V	69.64	132.21
SEM	1.28	2.50

"t" 1.53

p > 0.1

Tabla 49.- TRATAMIENTO EMPLEADO

	<u>Médico</u>	<u>Quirúrgico</u>
Serie "A"	40	3
Serie "B"	19	3
=====		
Total %	90.76	9.23
=====		
χ^2	0.1785	
p	> 0.3	

Tabla 50.- MORTALIDAD EN AMBAS SERIES

	<u>Serie A</u>	<u>Serie B</u>	<u>Total %</u>
Pancreatitis leves	--	--	0
Pancreatitis moderadas	--	--	0
Pancreatitis graves	4	2	33.33
=====			
Total %	9.30	9.09	9.32
=====			
χ^2	0.0021		
p	> 0.3		

Tabla 51.- DESCRIPCION DE LAS CAUSAS DE MUERTE

<u>Clave</u>	<u>Causa de muerte</u>	<u>Puntos gravedad</u>
A.06	Shock endotóxico	16
A.19	Shock. Masa pancreática	27
A.28	Shock. Equimosis. Masa pancreática	38
A.34	Shock endotóxico. Atelectasia L II	21
B.10	Shock endotóxico. Gran derrame pleural izquierdo	25
B.17	Absceso pancreático. Shock. Equimosis	38
<u>Diagnóstico final</u>		
A.06	Pancreatitis hemorrágica alcohólica	
A.19	Pancreatitis biliar abscesificada	
A.28	Pancreatitis idiopática con pseudoquiste infectado	
A.34	Pancreatitis biliar flemonosa	
B.10	Pancreatitis idiopática, sepsis, shock endotóxico	
B.17	Pancreatitis biliar hemorrágica abscesificada	
=====		

II.- SEGUNDA PARTE: ESTUDIO CLINICO Y BIOQUIMICO DE LA
ENCEFALOPATIA PANCREATICA.

A.- Rasgos clínicos.

En nuestros enfermos con encefalopatía pancreática dominaron los síntomas psíquicos sobre los signos neurológicos. Las manifestaciones de la encefalopatía pancreática fueron muy precoces en el curso de las pancreatitis agudas, todos los casos mostraron los síntomas iniciales entre las 48 y 96 horas de su ingreso. La manifestación inicial fue habitualmente de presentación nocturna y consistió en 20 de los 22 pacientes en agitación psicomotora severa que requirió la intervención del médico de guardia. Las alteraciones del estado de conciencia se presentaron en 9 pacientes, 6 presentaron obnubilación, 2 estupor y un paciente coma grado II. Los enfermos con alteraciones del estado de conciencia tenían una exploración neurológica consistente con lesión difusa cerebral bilateral, sin signos objetivos de sufrimiento del tronco encefálico. En ninguno de estos nueve casos se objetivaron signos focales o de lateralización neurológica. El caso en coma II, tenía ojos de muñeca positivos. Sin embargo, la característica más peculiar de nuestra serie de enfermos fue la presentación de alucinaciones. En once pacientes se presentaron alucinaciones visuales y auditivas, las alucinaciones se referían en todos los casos a la representación de familiares ya fallecidos con los que mantenían conversaciones y que se les representaban como

en un marco en la pared frontal al cabecero de sus camas. Esta peculiaridad nos llamó poderosamente la atención, pues se repitió en todos los casos. Alucinaciones exclusivamente auditivas las manifestaron un grupo adicional de tres pacientes, con representaciones diversas, en dos casos con predominio de contenido sexual y en otro religioso. Un caso adicional presentó exclusivamente alucinaciones visuales que implicaban la presencia de un miembro de nuestro grupo de trabajo, que "se encontraba presente" cuando el enfermo debía desplazarse al servicio para evacuar sus necesidades. El cuadro alucinatorio no persistió en ningún caso más de 72 horas y cedió fácilmente con la administración de 30 mg de diazepam diarios repartidos en tres tomas. Uno de nuestros enfermos presentó crisis crisis convulsivas generalizadas de 12 min. de duración, que se yuguló con 15 mg de diazepam intravenoso, no volvió a presentar ninguna otra crisis comicial en su evolución. El fondo de ojo fue normal en todos los casos. Tres pacientes presentaron Babinski bilateral sin alteración del estado de conciencia. En dos casos se objetivó hiperreflexia tendinosa moderada con aumento del área reflexógena, sin clonus. Rigidez de nuca y otros signos meníngeos no se valoraron positivamente en ninguno de los enfermos del grupo. En los casos sin alteración del estado de conciencia, tampoco se objetivaron alteraciones de las vías largas sensitivas, ni alteraciones en los test clínicos de exploración cerebelosa.

La evolución de la encefalopatía pancreática fue

rápida, la mayoría de los casos se encontraron en el acmé de su cuadro en 5^o día del ingreso, para descender bruscamente la intensidad de los rasgos clínicos en 48-72 horas; el día 10^o del comienzo no presentaron ninguno de ellos síntomas ni signos de disfunción neuropsíquica. (Fig. 28).

La tabla 52 recoge un resumen de las principales manifestaciones clínicas del grupo de pacientes con encefalopatía pancreática (Fig. 29).

B.- Estudio electroencefalográfico.

Se obtuvo un trazado electroencefalográfico(EEG), en todos nuestros pacientes, el día que comenzaron con los síntomas iniciales de disfunción neurológica. El trazado no demostró lesiones focales nada más que en 3 pacientes, curiosamente del lado derecho en los tres casos. El resto de los EEGs fueron interpretados como de afectación cerebral difusa en 8 pacientes y como disfunción de estructuras centroencefálicas en los 11 enfermos restantes.

Se repitió un nuevo EEG cuando cesaron las manifestaciones clínicas de la encefalopatía, habiéndose normalizado el registro en todos los enfermos, incluso en aquellos que habían presentado lesión focal en el primer registro.

El diagnóstico electroencefalográfico facilitado por el Servicio Central de Electroneurofisiología de nuestro Hos-

pital y del Hospital Eppendorf queda reflejado en la tabla 53.

C.- Estudio bioquímico.

La determinación de lipasa en sangre y líquido cefalorraquídeo(LCR) se realizó en cuatro series de enfermos. Las dos primeras series de enfermos estaban constituídas por los enfermos afectos de pancreatitis con o sin encefalopatía pancreática (series A y B, véase tablas 1 y 2). La serie C de enfermos que se utilizaron como grupo control de 63 casos se encuentra detallada con el diagnóstico correspondiente en las tablas 54 y 55, en las que también se recogen la edad y el sexo de estos enfermos. La serie D está constituída por 12 pacientes, todos ellos alcohólicos y con alteraciones psiconeurológicas, tipificadas como delirium tremens por los departamentos de Psiquiatría correspondientes. En general, todos ellos presentaron cuadros abdominales graves, comprobados quirúrgicamente, o infecciones respiratorias o urinarias severas que motivaron su ingreso hospitalario y por ende la deprivación de alcohol. Desarrollaron el cuadro de delirio entre las 48 y 72 horas de su ingreso. El detalle de la serie en cuanto a diagnóstico, edad y sexo se refleja en la tabla 56. Ninguno de estos enfermos era portador de enfermedad pancreática en ninguna de sus formas.

Lipasa en sangre: Mediante la técnica descrita (pag. 297 y sigs) se determinó la cifra de lipasa en sangre en las cuatro series de enfermos. En la serie A la determinación de

lipasemia se realizó el tercer día de evolución y en la serie B el día en que iniciaron las manifestaciones de encefalopatía pancreática. En la serie C entre las 72 primeras horas del ingreso y en la serie D el día que comenzaron los síntomas de delirium tremens. Las tablas 57, 58, 59, 60 y 61 recogen los valores obtenidos en cada serie, la tabla 61 representa los índices de centralización a modo de resumen de los resultados obtenidos. Con nuestro método se consideran 50 U.I./ml el límite superior de la normalidad de la cifra de lipasemia.

La serie A presentó un valor medio de 236.44 ± 116.45 (SD), la serie B (enfermos con encefalopatía pancreática), un valor medio de 250 ± 91.37 U.I./ml.; el grupo control (serie C) de 35.88 ± 13.65 U.I./ml.; y, el grupo de delirium tremens (serie D) de 120.00 ± 76.87 U.I./ml (Fig. 30).

Estudio del líquido cefalorraquídeo: La determinación de los parámetros sistemáticos del LCR en los pacientes de la serie B fue completamente normal en todos los casos. La determinación de amilasa, se realizó en los primeros casos obteniéndose un valor de 0 u/ml, como ya estaba descrito por los autores franceses que intentaron esta determinación (46, 47).

La punción lumbar se realizó el mismo día que se determinó la lipasemia en las cuatro series de enfermos. Se empleo la técnica espectrofotométrica descrita en el capítulo de material y métodos (pag. 300 y siguientes).

Las tablas 62, 63, 64, 65 y 66 recogen los valores de la lipasorraquia en las cuatro series de enfermos estudiados y representada gráficamente junto a la lipasemia en la fig. 30.

La cifra media de lipasa en LCR en la serie A fue de 53.37 ± 21.72 U.I./ml; en la serie B de 130.18 ± 60.52 U.I./ml; en la serie C de 40.96 ± 9.00 U.I./ml, y en la serie D de 39.75 ± 10.73 U.I./ml.

La tabla 66 recoge los índices de centralización de las cifras de lipasa en LCR en las cuatro series estudiadas.

En las series A y B se realizó una segunda determinación de lipasa en LCR coincidiendo con la desaparición de los signos clínicos de encefalopatía pancreática y normalización del trazado electroencefalográfico. En los pacientes de la serie A se realizó el día 12 de evolución. Las tablas 67 y 68 recogen los valores obtenidos en estas series. La tabla 69 muestra como resumen los índices de centralización de este parámetro y la fig. 31 la evolución de la lipasorraquia en los dos grupos de enfermos con pancreatitis, uno con encefalopatía (serie B) y otro sin ella (serie A).

Coefficiente de relación lineal ("r" de Pearson) entre lipasa-sangre / lipasa-LCR. Se intentó establecer una correlación entre las cifras de lipasa en sangre y en líquido cefalorraquídeo en las series de enfermos con pancreatitis y en los

enfermos del grupo control. La tabla 70 detalla los resultados obtenidos. En la serie A, $r = 0.072$, serie B, $r = -0.002$, y serie C, $r = 0.028$. La fig. 32 representa gráficamente los coeficientes de relación lineal de las series estudiadas.

Isolipasa pancreática. Este parámetro no se determinó en la totalidad de los enfermos, sus valores se refieren exclusivamente a los pacientes "alemanes" de las series A, B y C. El detalle de los valores obtenidos se refleja en las tablas 71, 72, 73 y 74. La representación gráfica en las Fig. 33 y 34.

La isolipasa pancreática no se identificó en las muestras de líquido cefalorraquídeo en ninguno de los 55 enfermos estudiados correspondientes a las series A, B y C. La identificación de la presencia de lipasa pancreática se llevó a cabo mediante cromatografía de columna en Sephadex G-100, según la técnica descrita en el capítulo de material y métodos (Pag. 300 y sigs). La valoración porcentual de la lipasa pancreática en sangre frente al poder lipásico total del plasma se realizó valorando éste último mediante la anulación de la actividad de la isolipasa pancreática por la adición de una solución sobresaturada de sales biliares superior al poder copulador de posible co-lipasa pancreática en suero.

Tabla 52.- CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA ENCEFALOPATIA PANCREATICA

<u>Clave</u>	<u>Inicio horas</u>	<u>Rasgo predominante</u>	<u>Final curso EP (dia)</u>
B.01	entre 48-96	Agitación. Alucinaciones VyA	7
B.02	entre 48-96	Agitación. Alucinaciones VyA	8
B.03	entre 48-96	- Alucinaciones VyA	8
B.04	entre 48-96	Agitación. Obnubilación. Alucinaciones V	8
B.05	entre 48-96	Agitación. Obnubilación. Hiperreflexia	9
B.06	entre 48-96	Agitación. Alucinaciones A	7
B.07	entre 48-96	Agitación. Obnubilación	7
B.08	entre 48-96	- Alucinaciones VyA	9
B.09	entre 48-96	Agitación. Alucinaciones VyA	8
B.10	entre 48-96	Agitación. Coma II	8
B.11	entre 48-96	Agitación. Alucinaciones VyA. Hiperreflexia	9
B.12	entre 48-96	Agitación. Estupor	7
B.13	entre 48-96	Agitación. Alucinaciones VyA	7
B.14	entre 48-96	Agitación. Obnubilación. Babinski bilateral	9
B.15	entre 48-96	Agitación. Alucinaciones VyA	7
B.16	entre 48-96	Agitación. Alucinaciones A	7
B.17	entre 48-96	Agitación. Obnubilación	8
B.18	entre 48-96	Agitación. Alucinaciones VyA	9
B.19	entre 48-96	Agitación. Alucinaciones A	7
B.20	entre 48-96	Agitación. Obnubilación	8
B.21	entre 48-96	Agitación. Alucinaciones VyA. Babinski bilateral	8
B.22	entre 48-96	Agitación. Alucinaciones VyA	7

108

=====

EP = Encefalopatía pancreática

Tabla 53.- ALTERACIONES DEL ELECTROENCEFALOGRAMA

<u>Clave</u>	<u>Descripción alteración</u>
B.01	SCD
B.02	SCD
B.03	Afect. córtico-hipotalámica
B.04	DECE
B.05	DECE
B.06	DECE
B.07	DECE
B.08	Foco fronto-temporal dcho.
B.09	SCD
B.10	Foco parieto-temporal dcho.
B.11	SCD
B.12	DECE
B.13	SCD
B.14	DECE
B.15	DECE
B.16	DECE
B.17	SCD
B.18	Foco fronto-occipital derecho
B.19	DECE
B.20	DECE
B.21	DECE
B.22	DECE

=====

Leyenda.- SCD= Sufrimiento cerebral difuso

DECE= Disfunción estructuras centro-encefálicas

=====

Tabla 54.- CARACTERISTICAS GRUPO CONTROL (SERIE "C")

<u>Clave</u>	<u>Edad</u>	<u>Sexo</u>	<u>Diagnóstico</u>
C.01	23	H	funcional
C.02	67	H	ACVA
C.03	63	H	ACVA
C.04	36	V	funcional
C.05	69	H	ACVA
C.06	66	H	ACVA
C.07	69	V	ACVA
C.08	68	V	ACVA
C.09	36	H	reumatismo
C.10	67	V	ACVA
C.11	65	V	ACVA
C.12	56	H	ACVA
C.13	61	H	ACVA
C.14	69	V	ACVA
C.15	23	H	funcional
C.16	17	H	funcional
C.17	21	H	funcional
C.18	68	V	ACVA
C.19	70	H	ACVA
C.20	43	V	Asma
C.21	47	V	Asma
C.22	36	H	diabetes
C.23	64	H	ACVA
C.24	68	V	ACVA
C.25	70	V	ACVA
C.26	34	V	funcional
C.27	66	H	ACVA
C.28	68	V	ACVA
C.29	56	H	ACVA
C.30	70	H	ACVA
C.31	62	V	ACVA
C.32	43	H	polimiositis
C.33	67	H	ACVA

continúa en tabla 55

Tabla 55.- CARACTERISTICAS GRUPO CONTROL (SERIE "C") cont.

<u>Clave</u>	<u>Edad</u>	<u>Sexo</u>	<u>Diagnóstico</u>
C.34	34	H	funcional
C.35	48	V	asma
C.36	54	V	BNOC
C.37	39	H	funcional
C.38	68	H	ACVA
C.39	62	H	ACVA
C.40	71	H	ACVA
C.41	67	V	ACVA
C.42	26	H	funcional
C.43	20	V	funcional
C.44	28	V	funcional
C.45	19	V	ACVA
C.46	64	V	ACVA
C.47	63	H	funcional
C.48	38	H	ataxia
C.49	41	V	s. miotonico
C.50	58	H	ACVA
C.51	44	H	Guillain-Barré
C.52	69	V	ACVA
C.53	33	V	ACVA
C.54	18	V	ACVA
C.55	72	H	funcional
C.56	70	H	ACVA
C.57	36	V	ACVA
C.58	61	H	ACVA
C.59	67	V	ACVA
C.60	66	V	ACVA
C.61	54	H	funcional
C.62	68	V	ACVA
C.63	74	H	ACVA

=====

Resumen.- Edad \bar{x} 52.31 \pm 11.43 (SD)

Sexo H 29

Sexo V 34

Tabla 56.- CARACTERISTICAS GRUPO MISCELANEO (SERIE "D")

(Alcohólicos con delirium tremens)

<u>Clave</u>	<u>Edad</u>	<u>Sexo</u>	<u>Diagnóstico</u>
D.01	56	V	Neumonía
D.02	36	V	Neumonía
D.03	64	V	Pielonefritis
D.04	68	V	aguda
D.05	27	V	Cirrosis hepática
D.06	49	V	Cirrosis hepática
D.07	26	H	Neumonía
D.08	68	H	Trombosis mesen-
D.09	56	H	terica
D.10	59	H	Trombosis mesen-
D.11	48	H	terica
D.12	55	H	Colecistitis aguda
			Colecistitis aguda
			Colecistitis aguda
			Colecistitis aguda

=====

Resumen: Edad media: 51.00 \pm 10.68 (SD)

Varones: 6

Hembras: 6

Tabla 57.- LIPASA EN SANGRE (SERIE "A")

<u>Clave</u>	<u>U.I. Lipasa / mm³</u>
A.01	236
A.02	247
A.03	184
A.04	127
A.05	95
A.06	137
A.07	86
A.08	277
A.09	358
A.10	427
A.11	632
A.12	196
A.13	327
A.14	272
A.15	171
A.16	154
A.17	153
A.18	152
A.19	169
A.20	101
A.21	96
A.22	78
A.23	147
A.24	113
A.25	192
A.26	327
A.27	426
A.28	348
A.29	199
A.30	214
A.31	186
A.32	374
A.33	421
A.34	274
A.35	421
A.36	197
A.37	236
A.38	315
A.39	176
A.40	226
A.41	328
A.42	247
A.43	125

Tabla 58.- LIPASA EN SANGRE (SERIE "B")

<u>Clave</u>	<u>U.I. Lipasa / mm³</u>
B.01	178
B.02	186
B.03	237
B.04	132
B.05	354
B.06	212
B.07	456
B.08	244
B.09	114
B.10	326
B.11	352
B.12	176
B.13	228
B.14	304
B.15	456
B.16	227
B.17	164
B.18	240
B.19	206
B.20	194
B.21	201
B.22	314

=====

Tabla 59.- LIPASA EN SANGRE (SERIE "C")

<u>Clave</u>	<u>U.I. Lipasa/mm³</u>	<u>Clave</u>	<u>U.I. Lipasa/mm³</u>
C.01	12	C.33	50
C.02	36	C.34	46
C.03	22	C.35	37
C.04	47	C.36	23
C.05	54	C.37	14
C.06	19	C.38	69
C.07	24	C.39	61
C.08	29	C.40	19
C.09	32	C.41	18
C.10	51	C.42	32
C.11	30	C.43	41
C.12	24	C.44	55
C.13	27	C.45	21
C.14	29	C.46	17
C.15	36	C.47	12
C.16	43	C.48	47
C.17	47	C.49	47
C.18	52	C.50	44
C.19	56	C.51	35
C.20	32	C.52	18
C.21	47	C.53	21
C.22	49	C.54	37
C.23	42	C.55	44
C.24	21	C.56	42
C.25	18	C.57	27
C.26	39	C.58	51
C.27	49	C.59	42
C.28	52	C.60	37
C.29	52	C.61	33
C.30	47	C.62	26
C.31	12	C.63	19
C.32	16		

=====

Tabla 60.- LIPASA EN SANGRE (SERIE "D")

<u>Clave</u>	<u>U.I. Lipasa / mm³</u>
D.01	196
D.02	178
D.03	166
D.04	224
D.05	254
D.06	171
D.07	96
D.08	17
D.09	26
D.10	32
D.11	33
D.12	47
=====	

Tabla 61.- RESUMEN DE LA LIPASA EN SANGRE EN LAS 4 SERIES

<u>Indices de centralización</u>	<u>Serie A</u>	<u>Serie B</u>	<u>Serie C</u>	<u>Serie D</u>
N	43	22	63	12
\bar{X}	236.44	250.04	35.88	120.00
V	13560.75	8349.42	186.53	10376.20
SD	116.45	91.37	13.65	76.87
SEM	17.97	19.94	1.73	21.40

397

=====

Lipasa en U.I. / c.c.

=====

Tabla 62.- LIPASA EN L.C.R. (SERIE "A")

Clave	U.I. Lipasa / mm ³
A.01	63
A.02	77
A.03	81
A.04	56
A.05	75
A.06	74
A.07	67
A.08	68
A.09	63
A.10	69
A.11	74
A.12	56
A.13	68
A.14	61
A.15	72
A.16	69
A.17	18
A.18	79
A.19	82
A.20	86
A.21	57
A.22	73
A.23	77
A.24	76
A.25	78
A.26	36
A.27	27
A.28	44
A.29	32
A.30	16
A.31	27
A.32	36
A.33	42
A.34	54
A.35	53
A.36	27
A.37	32
A.38	14
A.39	15
A.40	29
A.41	37
A.42	32
A.43	43

=====

Tabla 63.- LIPASA EN L.C.R.(SERIE "B")

<u>Clave</u>	<u>U.I. Lipasa / mm³</u>
B.01	125
B.02	160
B.03	148
B.04	193
B.05	178
B.06	225
B.07	196
B.08	147
B.09	226
B.10	278
B.11	76
B.12	89
B.13	114
B.14	66
B.15	104
B.16	39
B.17	56
B.18	74
B.19	86
B.20	98
B.21	107
B.22	79

=====

Tabla 64.- LIPASA EN L.C.R. (SERIE "C")

<u>Clave</u>	<u>U.I. Lipasa/mm³</u>	<u>Clave</u>	<u>U.I. Lipasa/mm³</u>
C.01	45	C.33	33
C.02	39	C.34	39
C.03	43	C.35	37
C.04	52	C.36	36
C.05	47	C.37	37
C.06	50	C.38	38
C.07	38	C.39	35
C.08	44	C.40	29
C.09	51	C.41	33
C.10	37	C.42	42
C.11	43	C.43	37
C.12	47	C.44	40
C.13	49	C.45	28
C.14	40	C.46	34
C.15	32	C.47	41
C.16	54	C.48	27
C.17	61	C.49	33
C.18	40	C.50	37
C.19	36	C.51	39
C.20	34	C.52	30
C.21	42	C.53	67
C.22	45	C.54	22
C.23	47	C.55	44
C.24	46	C.56	51
C.25	48	C.57	59
C.26	49	C.58	51
C.27	47	C.59	30
C.28	43	C.60	26
C.29	52	C.61	54
C.30	40	C.62	35
C.31	38	C.63	22
C.32	36		

Tabla 65.- LIPASA EN L.C.R. (SERIE "D")

<u>Clave</u>	<u>U.I. Lipasa / mm³</u>
D.01	28
D.02	44
D.03	36
D.04	78
D.05	65
D.06	46
D.07	12
D.08	23
D.09	42
D.10	19
D.11	34
D.12	50

=====

Tabla 66.- RESUMEN DE LA LIPASA EN L.C.R. EN LAS 4 SERIES

<u>Indices de centralización</u>	<u>Serie A</u>	<u>Serie B</u>	<u>Serie c</u>	<u>Serie D</u>
N	43	22	63	12
\bar{X}	57.37	130.18	40.96	39.75
V	471.99	3663.04	81.10	226.07
SD	21.72	60.52	9.0	10.73
SEM	3.55	13.21	5.20	3.76

1402

=====

Lipasa en U.I. / c.c.

=====

Tabla 67.- LIPASA L.C.R. 12° DIA (SERIE "A")

<u>Clave</u>	<u>U.I. Lipasa / mm³</u>
A.01	46
A.02	25
A.03	62
A.04	50
A.05	36
A.06	28
A.07	62
A.08	46
A.09	39
A.10	54
A.11	38
A.12	47
A.13	61
A.14	52
A.15	36
A.16	38
A.17	38
A.18	43
A.19	36
A.20	32
A.21	44
A.22	46
A.23	48
A.24	36
A.25	32
A.26	44
A.27	50
A.28	40
A.29	30
A.30	24
A.31	26
A.32	32
A.33	38
A.34	36
A.35	24
A.36	30
A.37	24
A.38	26
A.39	12
A.40	19
A.41	28
A.42	34
A.43	44

=====

Tabla 68.- LIPASA L.C.R. FINAL ENCEFALOPATIA (SERIE "B")

<u>Clave</u>	<u>U.I. Lipasa / mm³</u>
B.01	32
B.02	32
B.03	36
B.04	39
B.05	40
B.06	43
B.07	25
B.08	31
B.09	38
B.10	30
B.11	36
B.12	34
B.13	36
B.14	33
B.15	69
B.16	25
B.17	41
B.18	54
B.19	56
B.20	54
B.21	33
B.22	23

=====

Tabla 69.- LIPASA L.C.R. 2ª DETERMINACION

<u>Indices centralización</u>	<u>Serie A</u>	<u>Serie B</u>
N	43	22
\bar{X}	38.04	38.18
V	129.66	126.72
SD	11.38	11.25
SEM	1.73	2.40
CV	29.93	29.48

=====

Lipasa en U.I. / c.c.

Tabla 70.- CORRELACION LINEAL LIPASA SANGRE - LCR

	<u>Serie A</u>	<u>Serie B</u>	<u>Serie C</u>	
"r" de Pearson	- 0.228	0.028	0.072	
a	67.42	125.55	39.26	
b	- 0.042	0.018	0.047	
Recta de regresión	$y=67.42-0.042x$	$y=125.55+0.018x$	$y=39.26+0.047x$	$\frac{17}{10}$
=====				
p	> 0.1	> 0.5	> 0.2	

Tabla 71.- ISOLIPASA PANCREATICA (SERIE "A")

<u>Clave</u>	<u>Suero (U.I./mm³)</u>		<u>L.C.R. (U.I./mm³)</u>	
	<u>Lipasa</u>	<u>Isolipasa</u>	<u>Lipasa</u>	<u>Isolipasa</u>
A.26	327	250	36	-
A.27	426	325	27	-
A.28	348	300	44	-
A.29	199	150	32	-
A.30	214	175	16	-
A.31	186	150	27	-
A.32	374	350	36	-
A.33	421	375	42	-
A.34	274	225	54	-
A.35	421	375	33	-
A.36	197	175	27	-
A.37	236	200	32	-
A.38	315	275	14	-
A.39	176	150	15	-
A.40	226	200	29	-
A.41	328	250	37	-
A.42	247	200	32	-
A.43	125	50	43	-
=====				
N	18	18	18	18
\bar{X}	280.00	231.94	32.00	-
SD	89.93	75.32	8.96	-

Tabla 72.- ISOLIPASA PANCREATICA (SERIE "B")

<u>Clave</u>	<u>Suero (U.I./mm³)</u>		<u>LCR (U.I./mm³)</u>	
	<u>Lipasa</u>	<u>Isolipasa</u>	<u>Lipasa</u>	<u>Isolipasa</u>
B.11	352	325	76	-
B.12	176	125	89	-
B.13	228	200	114	-
B.14	304	250	66	-
B.15	456	400	104	-
B.16	227	200	39	-
B.17	164	125	56	-
B.18	240	200	74	-
B.19	206	150	86	-
B.20	194	175	98	-
B.21	201	150	107	-
B.22	314	275	79	-
=====				
N	12	12	12	12
\bar{X}	255.16	214.58	82.33	-
SD	76.12	65.50	19.24	-

Tabla 73.- ISOLIPASA PANCREATICA (SERIE "C")

Clave	Suero (U.I./mm ³)		L.C.R.(U.I./mm ³)	
	Lipasa	Isolipasa	Lipasa	Isolipasa
C.39	61	25	35	-
C.40	19	-	29	-
C.41	18	-	33	-
C.42	32	-	42	-
C.43	41	25	37	-
C.44	55	25	40	-
C.45	21	-	28	-
C.46	17	-	34	-
C.47	42	25	41	-
C.48	47	25	27	-
C.49	47	25	33	-
C.50	44	25	37	-
C.51	35	25	39	-
C.52	18	-	30	-
C.53	21	-	67	-
C.54	37	25	22	-
C.55	44	25	44	-
C.56	42	25	51	-
C.57	27	-	59	-
C.58	51	50	51	-
C.59	42	25	30	-
C.60	37	-	26	-
C.61	33	25	54	-
C.62	26	-	35	-
C.63	19	-	22	-
=====				
N	25	25	25	25
X	35.04	15.00	37.84	-
SD	7.01	9.61	5.67	8

Tabla 74.- RESUMEN CIFRAS DE ISOLIPASA EN SUERO Y L.C.R.

<u>I.- Suero</u>	<u>Serie A</u>	<u>Serie B</u>	<u>Serie C</u>
N	18	12	25
\bar{X}	231.94	214.58	15.00
SD	75.32	65.50	9.61
"t" 0.379 13.47.....	
p	<0.3	<0.001	
 <u>II.- L.C.R.</u>			
N	18	12	25
\bar{X}	-	-	-
SD	-	-	-
=====			
La isolipasa pancreática fue indetectable en L.C.R. en las series A, B y C.			
Lipasa en U.I. / c.c.			
=====			

TERCERA PARTE: VALORACION ESTADISTICA DE LOS RESULTADOS

A. Estudio general de las pancreatitis.

En las tablas 75 a 80 recogemos los datos de la evolución general de las pancreatitis en los dos grupos estudiados (series A y B). Los datos numéricos corresponden a las cifras de la media de cada serie, en una tercera columna se detallan los datos globales de las dos series, y, por último, las dos columnas finales se dedican al parámetro estadístico estudiado en cada caso y a la significación de las diferencias. Las diferencias se han analizado mediante el test del Chi-cuadrado con la corrección de Yates para la valoración de los datos cualitativos, y mediante el test de la "t" de Student para los datos cuantitativos analizados. Hemos considerado que las diferencias encontradas no se deben al azar para una probabilidad menor de 0.05, es decir $p < 0.05$.

La tabla 75 resume los datos de edad, sexo, etiología y sintomatología de los pacientes. No hay diferencias valorables en ninguno de los parámetros estudiados, salvo en el referente al sexo, donde los pacientes del grupo B, pacientes con encefalopatía pancreática, son predominantemente mujeres y significativamente más numerosas que en los enfermos de la serie A. Los demás datos, etiológicos, referidos a las características del dolor y a su irradiación no presentan diferencias significativas.

La tabla 76 refleja los datos de exploración clínica

en ambas series y la incidencia global. No hay diferencias significativas en cuanto a la presencia de náuseas, vómitos, signos de la exploración abdominal, presencia de ruidos intestinales, equimosis y cianosis en las dos series de enfermos con pancreatitis, tanto con o sin encefalopatía pancreática.

La tabla 77, 78 y 79 presenta los resultados de la comparación estadística de los parámetros biológicos y bioquímicos que se han utilizado en el curso de la pancreatitis, es decir, temperatura, tensión arterial y sistólica, amilasemia, glucemia, hematocrito, leucocitosis, bicarbonato, calcio y potasio. Cada tabla se dedica a la determinación del ingreso, a las 72 horas y a la valoración final, respectivamente. La "t" de Student no es significativa en ningún caso, a excepción de la calcemia, que es significativamente inferior en la serie con encefalopatía, pero los valores están enormemente superpuestos, la diferencia de las medias de ambos grupos es algo más de 2 mEq/l, en cifras ya disminuidas en ambos casos (22.44 y 19.95 mEq/l, respectivamente). En la valoración final esta diferencia ya no se mantuvo.

La tabla 80 se dedica a la valoración de los resultados de otras técnicas de exploración: electrocardiograma, radiografía de tórax, radiografía de abdomen, colecistografía y gastroduodenal. Ninguno de los parámetros estudiados presenta diferencias significativas en ambas series. Así, las alteraciones de la repolarización, trastornos del ritmo y conducción

electrocardiográficamente demostrados, presentan una incidencia similar en ambas series. La presencia de derrame pleural, infiltrado y atelectasia pulmonares sucedieron con una frecuencia pareja. Los signos de irritación peritoneal en la radiografía simple de abdomen se presentaron con la misma frecuencia. La presencia de litiasis biliar y los signos sugerentes de crecimiento pancreático tuvieron la misma incidencia en la colecistografía y el estudio radiológico gastroduodenal.

El ecograma y scanner abdominal fueron muy precisos y de la misma eficacia en la corroboración de la litiasis biliar y en la demostración de masa pancreática en los pacientes en que se practicaron dichas exploraciones. (Tablas 38 a 43).

La gravedad de las series no fue diferente en ambas series. La distribución de las mismas en grupos, según los criterios de gravedad, en leves, moderadas y graves no presentó diferencias significativas. El tratamiento fue el mismo y la mortalidad muy similar. La comparación estadística no demostró diferencias significativas para niveles de confianza inferiores al 5%. (Tablas 44 a 51).

La valoración estadística realizada nos permite afirmar que nos enfrentamos a dos series formadas por poblaciones homogéneas y similares y que presentaron rasgos clínicos, biológicos y bioquímicos sin diferencias valorables, a excepción de la preponderancia de mujeres en la serie B y el descenso discretamente mayor del nivel de bicarbonato en la serie con encefalopatía

(serie B). Finalmente, la evolución, gravedad, complicaciones, tratamiento y mortalidad fue simétrica en ambas series.

Las características generales de la evolución de las pancreatitis en nuestro estudio serán discutidas en detalle en el siguiente capítulo dedicado a Discusión de los Resultados.

B. Estudio prospectivo de la encefalopatía pancreática.

Las características generales del cuadro clínico, la evolución y los rasgos del registro electroencefalográfico ya han sido comentados en este mismo capítulo, (Tablas 52 y 53).

En este apartado haremos especial mención a los hallazgos bioquímicos encontrados en el estudio realizado, que demuestra importantes diferencias en los diferentes grupos de pacientes. Así podemos resumir:

1.- Lipasa en sangre: Como cabía esperar está significativamente elevada en los enfermos con pancreatitis, frente a los otros dos grupos (series C y D). Sin embargo, las diferencias entre la lipasemia en los dos grupos con pancreatitis (series A y B) no fueron estadísticamente significativas, tanto a las 72 horas como al final de la valoración (9 a 12^o días). (Tablas 81 a 84).

2.- Lipasa en L.C.R.: La cifra media de lipasorraquia no presentó diferencias significativas entre las series A, C y D.

Es decir, que el nivel de lipasa en LCR, fue similar entre los enfermos con pancreatitis aguda sin encefalopatía, el grupo de pacientes control y el grupo de enfermos con delirium tremens y sin pancreatitis. Sin embargo, el nivel de lipasa en LCR fue significativamente alto en el grupo de enfermos con encefalopatía pancreática, esta diferencia fue significativa para una $p < 0.001$ en todos los casos. De otra forma, la elevación del nivel de lipasa en LCR es una característica diferencial y muy significativa que se presenta exclusivamente en los pacientes con encefalopatía pancreática. (Tablas 81 a 84).

Además, al cese de los síntomas de encefalopatía y junto con la normalización del trazado electroencefalográfico, las cifras de lipasa en LCR descienden de los enfermos con encefalopatía pancreática se normalizaron. En este momento, no existen ya diferencias significativas entre los dos grupos de enfermos con pancreatitis. (Tabla 81, fig. 31).

3.- Correlación entre las cifras de lipasa en sangre

y L.C.R.: El estudio del test de la "r" de Pearson, realizado en las series de pacientes, no es significativo en ninguna de ellas. De otra forma, no existe correlación lineal significativa entre los valores de lipasa en sangre y en líquido cefalorraquídeo. (Tabla 70).

4.- Determinación de isoenzimas (isolipasa pancreática):

La presencia de lipasa pancreática verdadera fue indetectable

en líquido cefalorraquídeo en las series de enfermos (A, B y C), lo que significa que la actividad biológica de lipasa en LCR, determinada anteriormente no se debe al enzima pancreático sino a otras isolipasas. La isolipasa pancreática en sangre no demuestra diferencias significativas entre las dos series de enfermos con pancreatitis y sí frente al grupo control. Esto demuestra que la importante elevación de la lipasemia en el curso de las pancreatitis se debe al incremento del enzima pancreático en el suero de estos enfermos (Tablas 71 a 74). La significación de estos datos será comentada exhaustivamente en el capítulo siguiente de Discusión de los Resultados.

Tabla 75.- VALORACION ESTADISTICA DE LOS RESULTADOS (Ingreso)

<u>Parámetro</u>	<u>Serie A</u>	<u>Serie B</u>	<u>General</u>	<u>Diferencia</u>	<u>Significación</u>
Edad (años)	49.88	53.37	51.62	t=0.5637	p>0.5
Sexo:				$\chi^2=12.73$	p>0.005 (S)
Hembras	20	16	55.38%		
Varones	23	6	44.61%		
Etiología:				$\chi^2=3.65$	p>0.05
Colecistopatía	13	12	38.46%		
Alcoholismo	16	5	32.30%		
Idiopática y otras	14	5	44.61%		
Localización dolor:				$\chi^2=2.106$	p>0.3
Epigastrio	32	15	72.30%		
Hipocondrio derecho	4	4	12.30%		
Hipocondrio izquierdo	4	1	7.69%		
Dorso	3	2	7.69%		
Irradiación dolor:				$\chi^2=6.019$	p>0.1
Dorso	7	1	12.30%		
Ambos hipocondrios	13	8	32.30%		
Hipocondrio izquierdo	9	5	21.53%		
Hipocondrio derecho	10	2	18.46%		
Ninguna	4	6	15.38%		

Tabla 76.- VALORACION ESTADISTICA DE LOS RESULTADOS. (Ingreso)

<u>Parámetro</u>	<u>Serie A</u>	<u>Serie B</u>	<u>General</u>	<u>Diferencia</u>	<u>Significación</u>
Naúseas:				$\chi^2=0.037$	$p>0.3$
si	36	18	83.07%		
no	7	4	16.92%		
Vómitos:				$\chi^2=0.112$	$p>0.3$
no	10	5	23.07%		
escasos	12	7	29.23%		
copiosos	21	10	47.69%		
Exploración abdominal:				$\chi^2=0.087$	$p>0.3$
blando	28	15	66.15%		
empastado	8	4	18.46%		
defensa	7	3	15.38%		
Ruidos intestinales:				$\chi^2=0.183$	$p>0.3$
conservados	18	8	40.00%		
abolidos	25	14	60.00%		
Equimosis:				$\chi^2=1.654$	$p>0.1$
si	2	3	7.69%		
no	41	19	92.30%		
Cianosis:				$\chi^2=0.021$	$p>0.3$
si	11	6	26.15%		
no	32	16	73.84%		

Tabla 77.- VALORACION ESTADISTICA DE LOS RESULTADOS. (Ingreso)

<u>Parámetro</u>	<u>Serie A</u>	<u>Serie B</u>	<u>General</u>	<u>Diferencia</u>	<u>Significación</u>
Temperatura (0°C)	37.53	37.39	37.46	t=0.7213	p> 0.400
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	116.79	114.54	115.66	t=1.1754	p> 0.200
Amilasemia (u. Wohlgemuth)	1661.65	2626.54	2144.09	t=2.1882	p> 0.025 (S)
Leucocitos / mm ³	15404.65	15200.00	15302.32	t=1.4000	p> 0.100
Hematocrito (%)	36.16	34.18	35.17	t=1.4940	p> 0.100
Glucemia (mg %)	233.18	232.45	232.81	t=0.0284	p> 0.500
Bicarbonatemia (mEq/l)	22.44	19.95	21.19	t=2.2904	p> 0.025 (S)
Calcemia (mg %)	7.20	7.06	7.13	t=0.7936	p> 0.400
Potasemia (mEq/l)	3.34	3.14	3.24	t=1.2933	p> 0.200
=====					

Tabla 78.- VALORACION ESTADISTICA DE LOS RESULTADOS (a 72^h del ingreso)

<u>Parámetro</u>	<u>Serie A</u>	<u>Serie B</u>	<u>General</u>	<u>Diferencia</u>	<u>Significación</u>
Temperatura (0°C)	37.76	37.63	37.69	t=0.6753	p>0.500
Tensión arterial sistólica (mmHg)	116.5	113.4	114.95	t=0.7572	p>0.400
Amilasemia (u.Wohlgemuth)	41.76	39.0	40.38	t=0.4554	p>0.500
Leucocitos / mm ³	16674.41	16668.18	16671.09	t=0.4180	p>0.500
Hematocrito (%)	33.84	31.20	32.52	t=1.5609	p>0.100
Glucemia (mg%)	232.44	234.09	233.26	t=0.0710	p>0.500
Bicarbonatemia (mEq/l)	21.25	18.77	20.01	t=2.3798	p>0.010 (S)
Calcemia (mg%)	7.00	6.91	6.95	t=0.6997	p>0.400
Potasemia (mEq/l)	3.13	2.91	3.02	t=1.3899	p>0.100

Tabla 79.- VALORACION ESTADISTICA DE LOS RESULTADOS (al final del tratamiento)

<u>Parámetro</u>	<u>Serie A</u>	<u>Serie B</u>	<u>General</u>	<u>Diferencia</u>	<u>Significación</u>
Temperatura (°C)	36.73	36.75	36.74	t=0.2816	p<0.500
Tensión arterial sistólico (mmHg)	117.90	117.70	117.80	t=0.0125	p<0.500
Amilasemia (u.Wohlgemuth)	23.89	30.90	27.39	t=1.9211	p<0.050
Leucocitos / mm ³	7912.82	8705.00	8308.91	t=1.2807	p<0.200
Hematocrito (%)	42.26	43.34	42.80	t=0.7269	p<0.400
Glucemia (mg%)	101.64	106.45	104.04	t=0.7310	p<0.400
Bicarbonatemia (mEq/l)	26.10	26.10	26.10	t=0.0000	p<0.000
Calcemia (mg%)	8.63	8.68	8.65	t=0.3659	p<0.500
Potasemia (mEq/l)	4.05	3.93	3.99	t=1.4290	p<0.100
=====					

Tabla 80.- VALORACION ESTADISTICA DE LOS RESULTADOS

Parámetro	Serie A	Serie B	General	Diferencia	Significación
Electrocardiograma:				$\chi^2=1.435$	$p>0.300$
. alteraciones de la repolarización	16	7	38.33%		
. alteraciones del ritmo y/o conducción	8	3	18.33%		
. otras alteraciones	3	1	6.66%		
. sin cambios significativos	16	12	46.66%		
. total exploraciones	39	21	92.30%		
Radiografía de tórax:				$\chi^2=0.216$	$p>0.300$
. sin alteraciones	24	14	58.46%		
. derrame pleural	11	4	23.07%		
. atelectasia y/o infiltrado	8	4	18.46%		
. total exploraciones	43	22	100.00%		
Radiografía de abdomen:				$\chi^2=0.193$	$p>0.300$
. sin alteraciones	5	4	13.84%		
. signos irritación peritoneal	38	18	86.15%		
. total exploraciones	43	22	100.00%		
Colecistografía:				$\chi^2=2.245$	$p>0.100$
. patológica	17	14	47.69%		
. total exploraciones	42	22	98.46%		
Gastroduodenal:				$\chi^2=0.002$	$p>0.500$
. sugerente de masa pancreática	12	5	26.56%		
. total exploraciones	43	21	98.46%		

Tabal 81.- CIFRAS DE LIPASA DE ENFERMOS CON ENCEFALOPATIA PANCREATICA (SERIE "B") EN
COMPARACION CON LOS OTROS GRUPOS.- (SERIE "A" - SERIE "B")

U.I. Lipasa/mm ³	Sangre (72h.ingreso)		LCR (72h ingreso)		LCR (10 ^o día ingreso)	
	Serie "A"	Serie "B"	Serie "A"	Serie "B"	Serie "A"	Serie "B"
N	43	22	43	22	43	22
\bar{X}	236.44	250.44	57.37	130.18	38.04	38.18
V	13560.75	8349.42	471.99	3663.04	129.66	126.72
SD	116.45	91.37	21.72	60.52	11.38	111.25
SEM	19.97	19.94	3.55	13.21	1.73	2.40
=====						
"t"	0.47		7.47		0.047	
p	> 0.3		> 0.001(S)		> 0.5	

423

Tabla 82.- CIFRAS DE LIPASA DE ENFERMOS CON ENCEFALOPATIA PANCREATICA (SERIE "B") EN
COMPARACION CON LOS OTROS GRUPOS.-(SERIE "C" - SERIE "B")

Lipasa U.I./mm ³	<u>Sangre</u> (72h ingreso)		<u>LCR</u> (72h ingreso)	
	Serie "C"	Serie "B"	Serie "C"	Serie "B"
N	63	22	63	22
\bar{X}	35.88	250.44	40.96	130.18
V	186.53	8349.42	81.10	3663.04
SD	13.65	91.37	9.0	60.52
SEM	1.73	19.94	5.20	13.21

$\frac{1}{127}$

=====

"t"	18.22	11.46
p	< 0.001(S)	< 0.001(S)

=====

Tabla 83.- CIFRAS DE LIPASA DE ENFERMOS CON ENCEFALOPATIA PANCREATICA (SERIE "B") EN
COMPARACION CON LOS OTROS GRUPOS.- (SERIE "D" - SERIE "B")

<u>Lipasa U.I./mm³</u>	<u>Sangre (72h ingreso)</u>		<u>LCR (72h ingreso)</u>	
	<u>Serie "D"</u>	<u>Serie "B"</u>	<u>Serie "D"</u>	<u>Serie "B"</u>
N	12	22	12	22
\bar{X}	120.00	250.04	39.75	130.18
V	10376.20	8349.42	226.07	3663.04
SD	76.87	91.37	10.73	60.52
SEM	21.40	19.94	3.76	13.21
=====				
"t"	6.660		12.77	
p	<0.005 (S)		<0.001 (S)	

Tabla 84.- COMPARACION CIFRAS DE LIPASA EN PACIENTES CON PANCREATITIS SIN ENCEFALOPATIA
(SERIE "A") CON LOS OTROS GRUPOS CONTROL: (SERIE "C"-SERIE "A"-SERIE "D")

U.I. Lipasa/mm ³ :	<u>Sangre (72h ingreso)</u>			<u>LCR (72h ingreso)</u>		
	<u>C</u>	<u>A</u>	<u>D</u>	<u>C</u>	<u>A</u>	<u>D</u>
Series :						
N	63	43	12	63	43	12
\bar{X}	35.88	236.44	120.00	40.96	57.37	39.75
V	186.53	8349.42	10376.20	81.10	471.99	226.07
SD	13.65	91.37	76.87	9.0	21.72	10.73
SEM	1.73	19.94	21.40	5.20	3.55	3.76

425

"t"	13.56	7.23	1.55	1.86
p	<0.001	<0.001	>0.1	>0.05

CAPITULO XIII.

"Discusión".

PRIMERA PARTE: ESTUDIO GENERAL DE LA PANCREATITIS AGUDA.

El diagnóstico de certeza de la pancreatitis aguda (PA) sólo puede hacerse en base a las alteraciones macro y microscópicas encontradas en la laparotomía o en la autopsia. Sin embargo, la evidencia morfológica sólo es posible en un número muy reducido de casos, y por ello, el diagnóstico, en la práctica clínica sólo puede presumirse en función de una serie de rasgos clínicos y datos de laboratorio. Por esta razón la definición de una enfermedad que se independiza de los criterios morfológicos no es fácil de hacer. Los síntomas clásicos de la PA son dolor en la zona superior del abdomen, de cualidad y cantidad variable, a menudo agudo en su comienzo, y que se acompaña de elevación de las tasas séricas y urinarias de amilasa y lipasa. Si un paciente determinado cumple estos criterios, suele aceptarse que tiene una PA. De acuerdo a los postulados del Simposio de Marsella, sólo puede catalogarse de PA una pancreatitis si no han existido ataques anteriores o cuando no existen anomalías morfológicas o funcionales preexistentes en la glándula. En estos casos se clasifica como recidivante o crónica. (44)

Desgraciadamente, no todo cuadro de dolor abdominal alto con elevación del nivel de amilasemia o amilasuria corresponde a una PA, y es relativamente frecuente el error diagnóstico, que ha sido catalogado entre el 6 y 86% en algunas series (184).

A.- Etiología e incidencia.

La incidencia de la PA en las series de autopsias no seleccionadas está entre el 0.14 y 1.4% (184) y la incidencia de ingresos en los grandes hospitales oscila entre 0.15 al 1.5% (184). En nuestro Hospital la incidencia es algo mayor llegando al 5.97% de los enfermos vistos en nuestro Servicio en los últimos 10 años. Algunas estadísticas anglosajonas cifran la incidencia entre la población general entre 47.5 a 110 casos por millón de habitantes, señalándose además una preponderancia diferente entre las diversas áreas geográficas. Aunque muchos autores piensan que hay un incremento en la incidencia de PA en los últimos años, Trapnell (360), lo atribuye al mejor conocimiento y posibilidades diagnósticas de la misma.

La PA puede verse en pacientes de cualquier edad, sin embargo es rara en los niños y el mayor porcentaje se da entre los 30 y los 70 años de edad. La edad media en nuestras series se situó próxima a los 50 años, (A: \bar{x} 49.88 \pm 13.83, y B: 51.86 \pm 13.17).

La incidencia en los varones ha sido mayor en la tercera y cuarta décadas de nuestro siglo, pero últimamente hay en las series de la literatura un ligero predominio de las hembras (Trapnell 360, 269, 184). El sexo en nuestras series arroja un 55% para las hembras y un 45% para los varones.

La edad y sexo en nuestra serie general de enfermos con PA ha sido por tanto similar a la descrita por otros autores. Además, comparando nuestras dos series de enfermos, con y sin encefalopatía pancreática, no mostraron diferencias en cuanto a la edad, pero sí fue significativamente más frecuente al incidencia de encefalopatía en las mujeres ($p < 0.005$). (Fig. 1 y 2).

Los trabajos de experimentación animal realizados en los últimos años y la observación de la clínica humana, han permitido conocer mejor numerosos factores etiopatogénicos de la PA (5,43,233,253,310). No obstante la causa de la enfermedad continúa sin aclararse, aunque está claro que la mayoría de los casos son secundarios a otra enfermedad: litiasis biliar, alcoholismo, cirugía digestiva, infecciones, etc. La importancia de este hecho estriba en que la enfermedad causante imprime características peculiares a la evolución de la PA (269).

Por esta razón no hemos incluido en nuestro trabajo casos de PA secundarios a traumatismos abdominales o a cirugía digestiva, ni enfermos con pancreatitis recurrente. En las dos primeras situaciones, la PA suele ser extraordinariamente grave, a consecuencia del proceso desencadenante, mientras que el episodio agudo de la pancreatitis recurrente es, en general, muy benigno y cede con frecuencia sin medidas terapéuticas especiales. Estas exclusiones han permitido una mayor homogeneidad de las series y, por tanto, una mejor evaluación de los resultados. (357).

Por otra parte, no siempre está clara la verdadera causa en un determinado paciente de PA, y, no es raro, encontrar en un mismo enfermo diferentes factores etiopatogénicos para su cuadro clínico. Este problema que se ha planteado con frecuencia en nuestros casos nos ha llevado a señalar los factores etiológicos en cada caso y tan sólo indicar el diagnóstico etiológico que nos pareció más probable en cada uno de ellos (tablas 4, 5, 6 y 75).

ENFERMEDAD DE LAS VIAS BILIARES: En las series clínicas la enfermedad del tracto biliar está presente entre el 5 al 57% de los casos de Pa (184). Es la causa más frecuente en los países europeos y la segunda en Africa del Sur y Australia. En nuestra experiencia, ha sido la etiología más importante, 38.46%, aunque algo menor que en otros estudios en nuestro medio, que alcanzó cifras del 52% (269). La mayor parte de estos pacientes mencionaron el antecedente de haber sufrido cólicos biliares (tablas 4, 5 y 6). La colecistopatía se confirmó mediante colecistografía oral, ecografía abdominal o TAC de abdomen. De nuestros 41 pacientes con colecistografía anormal, sólo en 11 no se repleccionaba la vesícula, mostrando el resto de los 30 pacientes litiasis biliar simple. Esto viene a confirmar la extendida opinión de que la litiasis biliar simple sin afectar el "conducto común" es peligrosa para el páncreas aunque sea a través de mecanismos no bien comprendidos.

ALCOHOL: Ha sido la segunda causa en importancia en

nuestro estudio. La incidencia global fue del 32.30%, sin diferencias significativas entre los dos subgrupos con PA, es decir, que la presencia de alcoholismo no fue más frecuente en el grupo de enfermos con encefalopatía pancreática que en los que no presentaron esta complicación psico-neurológica en el curso de la PA. (Tabla 4, 5, 6 y 75).

En la literatura se observa una controversia actualmente en cuanto al papel etiopatogénico del alcohol en las PA. Por una parte, la mayor utilización de los test de estimulación pancreáticos y de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, han permitido demostrar lesiones evidentes estructurales y funcionales en el páncreas de los enfermos en los que se presenta por primera vez un episodio pancreatítico agudo. Y, por otro lado, numerosos enfermos no son explorados sino tardíamente a su primer episodio y no es posible valorar la integridad funcional y estructural del páncreas en el momento del primer episodio. La controversia se establece en que muchos autores siguiendo a Sarles (148), piensan que este brote de pancreatitis no es sino el primer síntoma de una enfermedad que llevaba largo tiempo de evolución, y para otros (269, 360), el ataque inicial de PA marcaría el comienzo de una enfermedad que posteriormente podría tener una evolución a la cronicidad. No obstante, y a pesar de esta disparidad de criterios, el alcohol continúa listándose como una de las tres causas más importantes en todas las series (184).

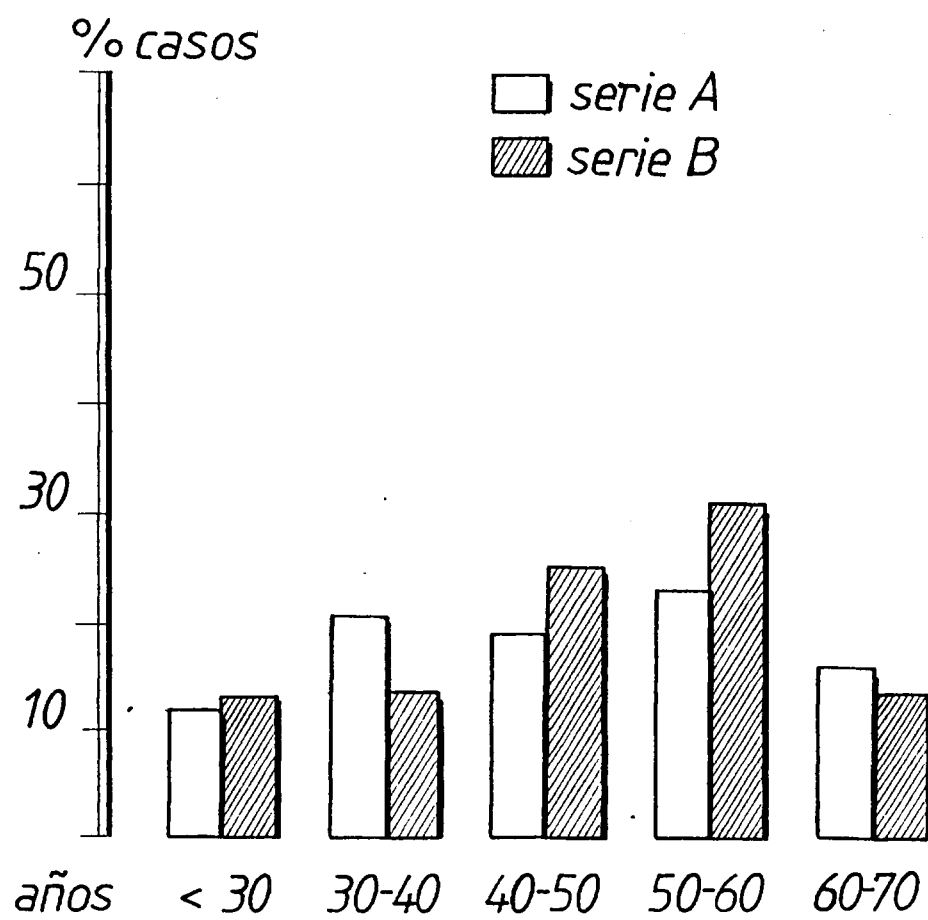
OTRAS CAUSAS: Las restantes causas de pancreatitis han tenido relativa incidencia en nuestro medio. En nuestro estudio la mayor parte de los pacientes en este grupo no han podido filiarse con una cierta seguridad, en cuanto al factor etiopatogénico, por lo que, fueron consideradas como PA idiopáticas. Otros factores que hemos valorado, tales como medicación previa (esteroides en enfermos "reumáticos"), antecedentes de enfermedad ulcerosa gastroduodenal y otras más, no han reunido en ningún caso la suficiente entidad para hacerles responsables de la etiopatogenia del cuadro de PA. Por esto, hemos preferido hacer un grupo global denominado PA idiopática y de otras causas. Su incidencia ha sido del 29.61%, no mostrándose significativamente distinto en los pacientes con o sin encefalopatía pancreática.

En resumen, podemos afirmar en cuanto a factores etiológicos, que el alcohol y la enfermedad del árbol biliar han sido la causa más frecuente, cerca de las 3/4 partes de los casos, y después otro grupo, en el que la mayoría de los casos no se pudo identificar una causa probable y que alcanza el 25% de nuestros casos, cifras muy similares a las de Pérez-Oteyza (269), en un exhaustivo estudio. (Fig. 3).

B.- Cuadro clínico.

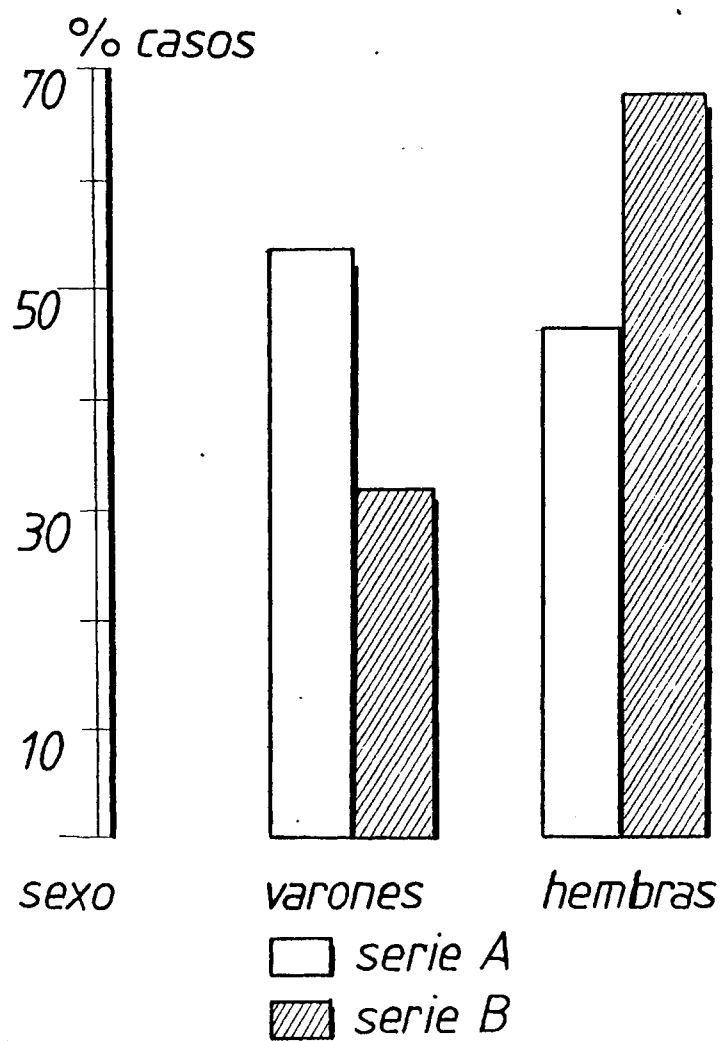
El síntoma fundamental en nuestra serie era el dolor abdominal, ya que era un requisito indispensable en la

Fig. 1 EDAD



$$\chi^2 = 1,56$$

$$\bar{p} > 0,5$$

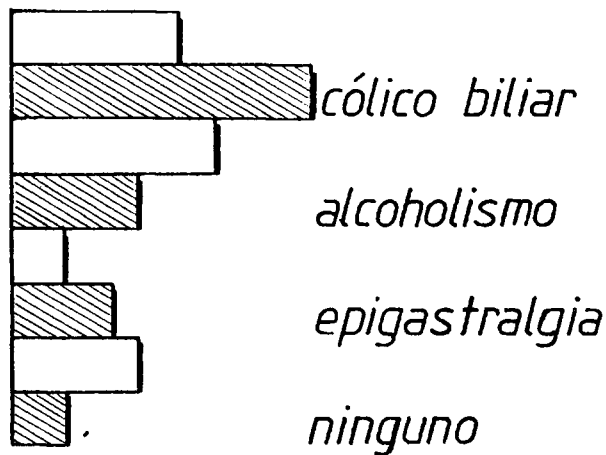
Fig. 2 SEXO

chi-cuadrado = 12.73 $p < 0,005$

Fig. 3 ETIOLOGIA

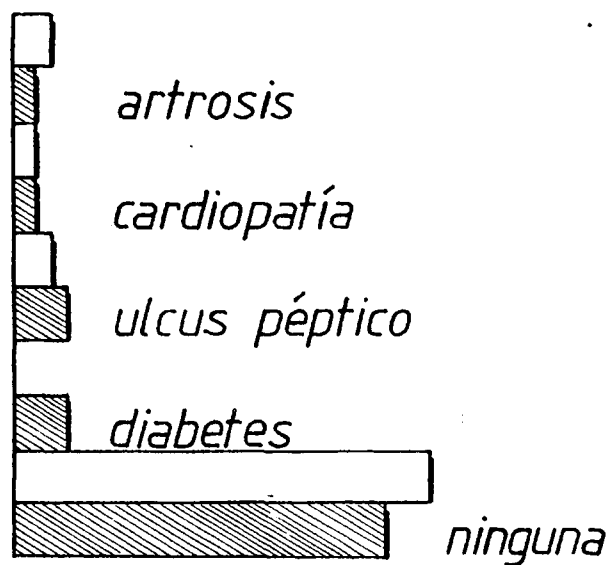
serie A
serie B

Antecedentes



$chi^2=4,78$ $p>0,05$

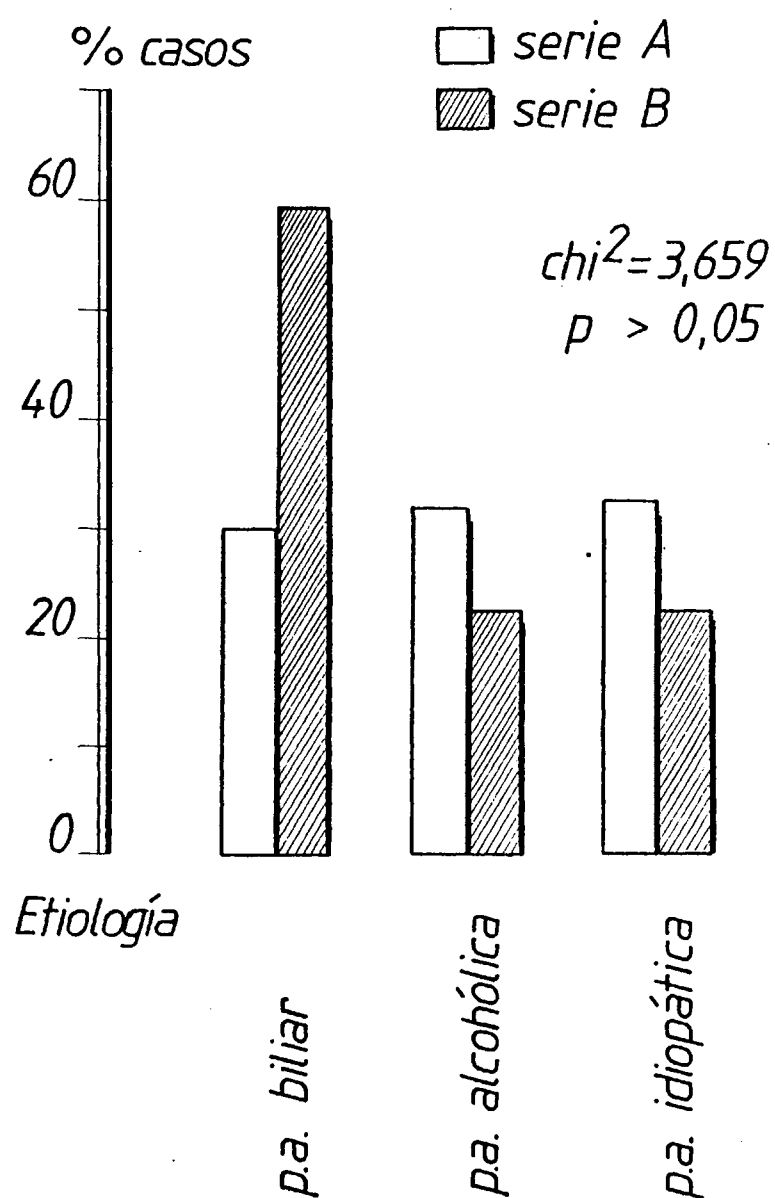
Enfermedad asociada



$chi^2=8,84$ $p>0,05$

0 10 20 30 40 % casos

Fig.4 DIAGNOSTICO ETIOLOGICO



selección de nuestros enfermos. No obstante es prácticamente del 100%, en la mayoría de las series (269, 360, 184).

El dolor comenzó en epigastrio la mayor parte de las veces (72.30%), sin diferencias entre las series con y sin encefalopatía ($p > 0.3$), seguido de la localización en el hipocondrio derecho (12.30%) y, con igual frecuencia en el hipocondrio izquierdo y en el dorso (7.69%). Este reparto ha sido muy similar al de otras series (269).

El dolor se irradió la mayor parte de las veces a ambos hipocondrios (32.30%) o al hipocondrio izquierdo (21.53%), no siendo rara la irradiación al dorso (12.30%). Las características de la irradiación del dolor no fueron diferentes en las dos series de enfermos ($p > 0.3$). (Tablas 7, 8, 9, 10 y 75) (Fig. 4).

El 83.07% de los enfermos presentaron náuseas y el 76.92% vómitos, que en la mitad de los casos eran copiosos (Tabla 11). En general, todos estos datos sobre las características clínicas del dolor y síntomas acompañantes, coinciden con lo referido por los principales autores que se han ocupado del tema (5, 35, 37, 253, 269 y 184).

La palpación abdominal fue normal en dos terceras partes de los enfermos (66.15%), pero el resto de los casos demostraba un grado variable de resistencia a la palpación, en el 18.46% dicha resistencia era moderada y la que hemos denominado empastamiento, y en el 15.38% restante la contractura

abdominal constituyó una franca defensa. El test del chi-cuadrado no demostró diferencias en los hallazgos exploratorios en las dos series de enfermos con pancreatitis de nuestro estudio.

El 60% de nuestros casos tenía abolidos los ruidos intestinales, sin diferencias entre ambas series. El silencio abdominal, junto con las náuseas y los vómitos, traduce fielmente la existencia de un íleo adinámico, considerado como uno de los rasgos habituales en las pancreatitis. (43, 269).

Las equimosis abdominales y la cianosis son hallazgos no frecuentes, el 7.69 y el 26.15% respectivamente, pero tienen importante significación pronóstica (269). Para algún autor, estos signos se acompañan de una mortalidad superior a la mitad de los casos que las presentan (269). No es extraño que se acompañen de mayor mortalidad, ya que los signos de Cullen y Grey-Turner, como ya hemos mencionado, traducen la existencia de una necrosis hemorrágica del páncreas (357). La cianosis, en cambio, es debida unas veces a insuficiencia respiratoria y otras a trastornos circulatorios, pero ambas situaciones son igualmente graves. Estas dos importantes alteraciones de la coloración de la piel se presentaron con una incidencia similar entre nuestros enfermos, tanto tuviesen o no encefalopatía. ($p > 0.1$ y > 0.3). respectivamente (Tablas 7,8,9,10,11 y 76).

C.- Alteraciones biológicas y bioquímicas.

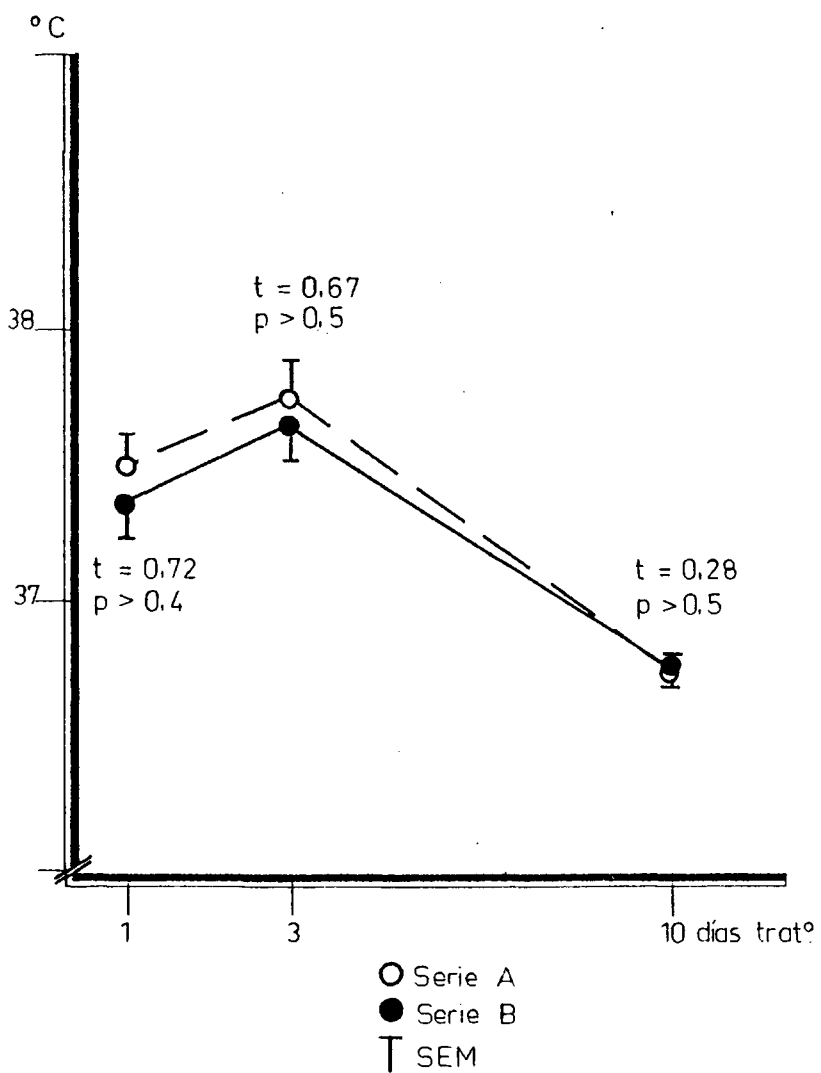
Temperatura: La fiebre franca ha sido muy poco

frecuente en nuestros enfermos. Una temperatura superior a 38.3°C la presentaron una minoría de nuestros casos (5%). Sin embargo, numerosas series de la literatura se refieren con fiebre elevada (38, 43, 184, 253). La temperatura media al ingreso de nuestros enfermos fue de 37.46°C (37.53 ± 0.86 para la serie A y de 37.37 ± 0.67 para la serie B). La temperatura se elevó ligeramente en los primeros cuatro días (37.69°C) para normalizarse totalmente al final del tratamiento (36.74°C). El comportamiento de la temperatura fue paralelo en las tres tomas mencionadas para las dos series de enfermos con pancreatitis.

La mayoría de las veces la fiebre estuvo producida por infecciones urinarias, rinofaríngeas o tromboflebitis superficiales producidas por agujas, catéteres y sondas, que casi siempre cedieron con tratamiento antibiótico. En algunos casos, pocos sin embargo, la fiebre estuvo producida por sepsis, abscesos y pseudoquistes, como más adelante describiremos. (Tablas 12, 13, 16, 17, 20 y 77, 78, 79) (Fig 5).

Tensión arterial: La incidencia real de shock en el curso de la PA, es muy variable de unas series a otras. Algún autor lo considera como un signo habitual en la PA (43), mientras que otros sólo refieren un 10% de casos (5). Su incidencia es aún más baja en nuestra experiencia (6.15%), presentándose en la evolución de la enfermedad. Ninguno de nuestros pacientes presentaron fallo circulatorio periférico en el momento de su ingreso. Su presentación siempre se acompañó de un pronóstico

Fig.5 TEMPERATURA



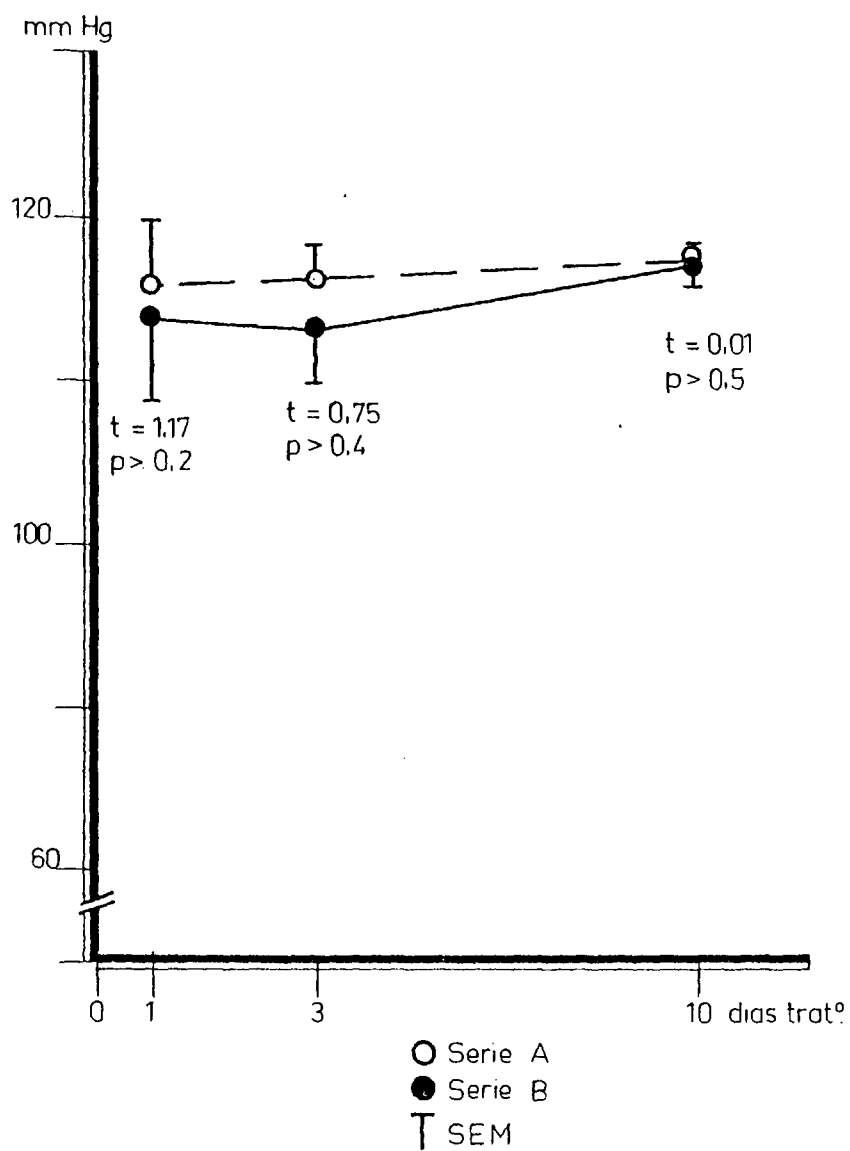
especialmente desfavorable, falleciendo la totalidad de los casos. Esta alta mortalidad podría justificarse de la siguiente forma: la mayoría de nuestros enfermos ingresaron muy poco tiempo después del comienzo de la sintomatología, así que la reposición de fluidos comenzó precozmente y las pérdidas hidrosalinas producidas por vómitos, íleo, etc., se corrigieron rápidamente, es decir, creemos que sólo han presentado el cuadro de shock los enfermos más graves, en los que la pancreatitis fue muy necrótica con gran liberación de enzimas y péptidos vasoactivos.

Al ingreso la tensión arterial sistólica fue de 116.79 ± 28.21 mmHg para la serie A, frente a 114.54 ± 25.38 mmHg en la serie B, sin presentar grandes variaciones a lo largo del curso clínico. No había diferencias entre ambos grupos de enfermos (Tablas 12, 13, 16, 17; 20, 77, 78 y 79) (Fig 6).

Controles de laboratorio: El laboratorio juega un papel importante en el diagnóstico de la PA, pero aún tiene una mayor utilidad para controlar la evolución, pues permite detectar numerosas alteraciones susceptibles de ser corregidas con la terapéutica adecuada. Por esta razón, al decidir el programa de estudio prospectivo de la PA, establecimos controles de un conjunto de parámetros que consideramos indispensables para una asistencia correcta.

Amilasemia: Como se desprende de los criterios para la inclusión de enfermos, todos nuestros pacientes presentaron

Fig. 6 TENSION ARTERIAL

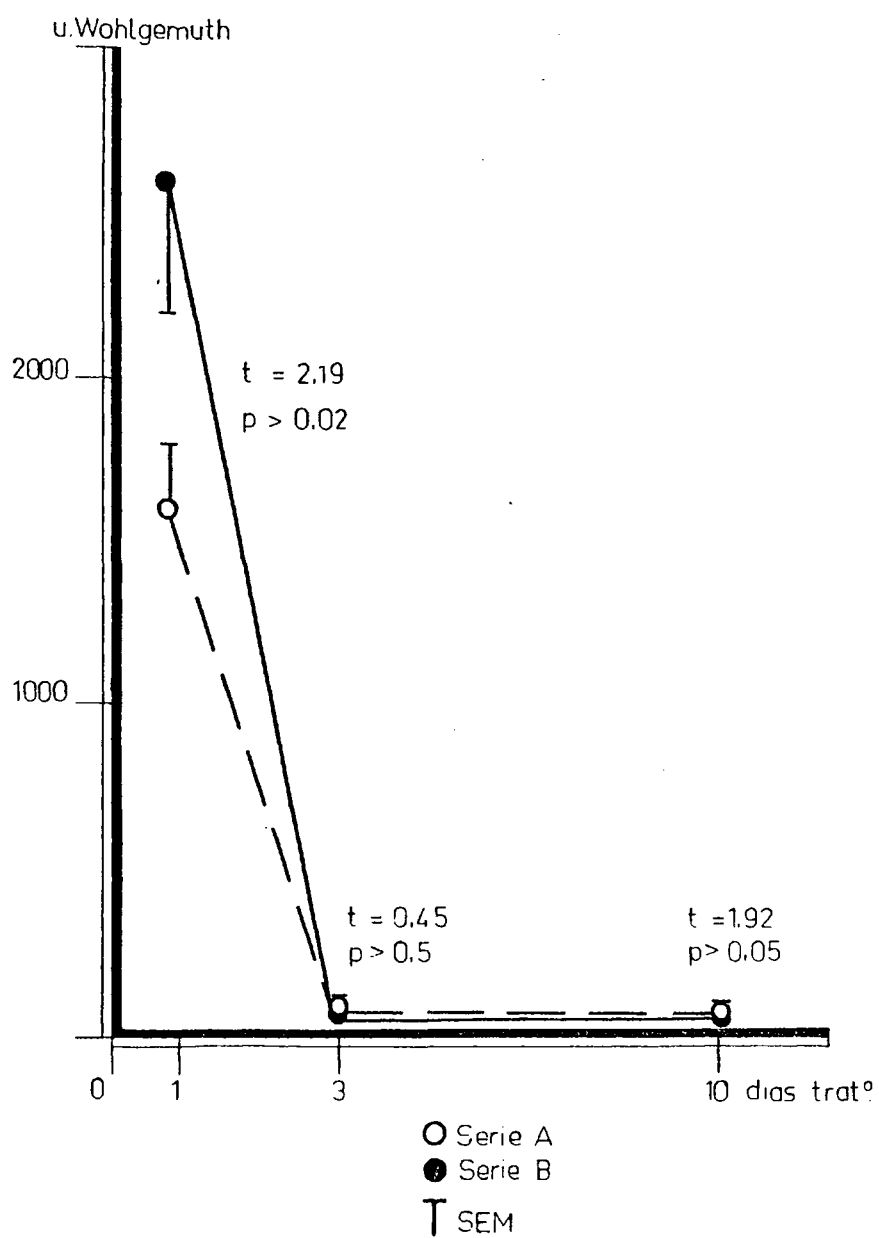


hiperamilasemia al momento del ingreso. La cifra media de amilasa fue de 2144.09 unidades Wohlgemuth, (Serie: A 1661.65 ± 1274.17 u.W. y Serie B: 2626.54 ± 1856.52 u.W.) Como puede observarse en la Fig. 9, el descenso de la amilasemia fue igual de rápido en los dos grupos de enfermos, de forma que no existen diferencias significativas entre las medias de amilasa de cada grupo con o sin encefalopatía, en cada fase del tratamiento (Tablas 12,13,16,17,20,77,78,79). El rápido descenso de la amilasemia independiente del tratamiento empleado ha sido ya descrito (269, 184), y, en general, ningún autor confiere un especial valor a este parámetro, pues lo mismo puede significar recuperación como agotamiento total del páncreas por necrosis masiva. En este sentido coincidimos también con Trapnell (357), en creer que no existe un paralelismo estricto entre la duración del proceso inflamatorio del páncreas y la persistencia de la hiperamilasemia. La evolución de los niveles de amilasa sérica depende del número de células pancreáticas que permanezcan intactas, de la persistencia de la secreción acinar frente a la obstrucción ductal, de la existencia de proteínas séricas capaces de unirse al enzima y, por último, de las modificaciones que sufra el aclaramiento renal de amilasa (176,269).

Las razones expuestas justifican que no sea aceptable suponer que un paciente con PA ha mejorado porque su amilasemia haya disminuído, y menos aun atribuir esta disminución a la excelencia del tratamiento empleado. Como otros autores (269),

415

Fig. 9 AMILASEMIA



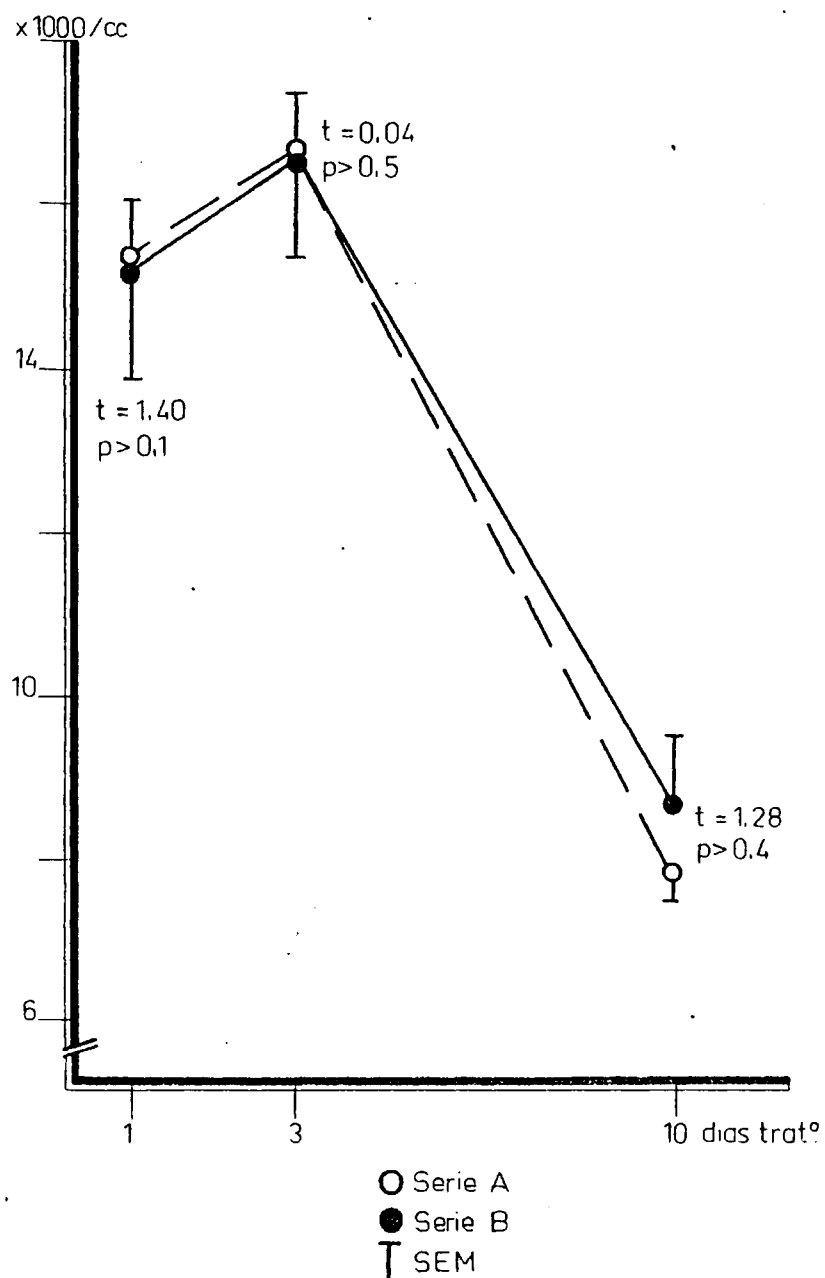
tampoco creemos que la magnitud de la hiperamilasemia indique la severidad de la enfermedad. Pérez-Oteyza (269), al analizar la mortalidad de la PA en relación a la amilasa sérica en sus enfermos, no encontró diferencias valorables entre los que presentaron los niveles más elevados y los que mantuvieron cifras inferiores a 2000 u.W. En nuestros casos los pacientes con cifras más elevadas de amilasemia tampoco tuvieron un paralelismo estricto con los casos más graves.

Leucocitosis: Inicialmente nuestros pacientes presentaron una leucocitosis de 15302.32 mm^3 (A: $15404 \pm 4956.33 \text{ mm}^3$ y B: $15200 \pm 5837.88 \text{ mm}^3$, con una $p > 0.1$). Esta leucocitosis moderada se incrementó ligeramente en los cuatro primeros días de evolución en ambas series (A: 16674.41 ± 4800.74 y B: $16668.18 \pm 5774.44 \text{ mm}^3$, $p > 0.5$), normalizándose finalmente al final del tratamiento (A: 7912.82 ± 1999.62 y B: $8705.00 \pm 2370.09 \text{ por mm}^3$, $p > 0.2$), (Fig. 8).

Para algunos autores (184, 269), la persistencia de la leucocitosis o su incremento después de los primeros días de su evolución obliga a sospechar la presencia de alguna complicación séptica: tromboflebitis, sinusitis, infección urinaria, absceso pancreático o bien persistencia de la inflamación pancreática en forma de flemón o pseudoquiste.

Trapnell opina (357), que la magnitud inicial de la leucocitosis no traduce la gravedad del proceso. Por contra

Fig. 8 LEUCOCITOS



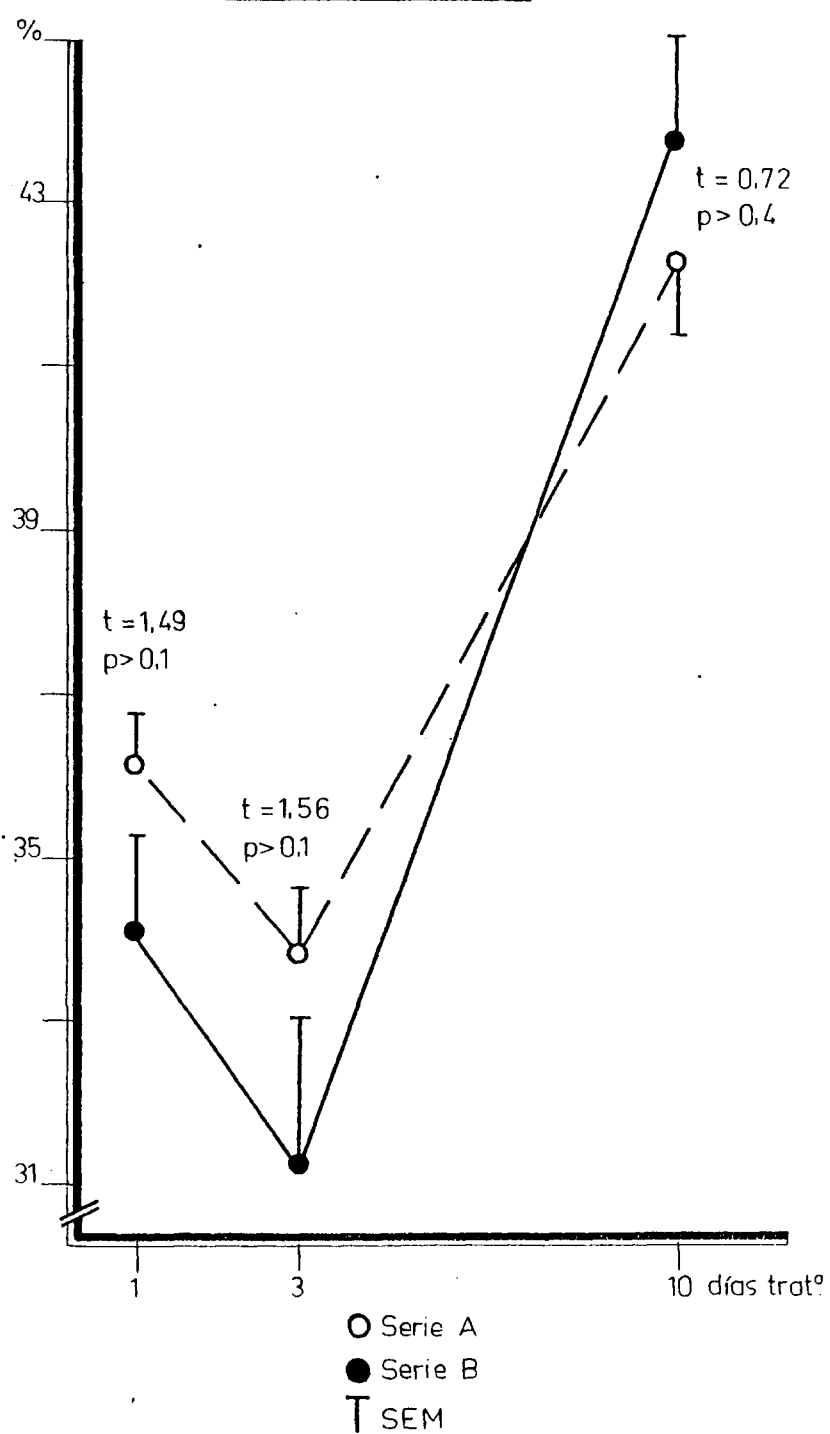
Pérez-Oteyza (269) encuentra una relación significativa entre la cifra inicial de leucocitosis y la mortalidad de la PA, especialmente si aquella supera los 20000 leucocitos por mm^3 . En nuestra experiencia no existió una correlación tan estrecha (Tablas 14, 15, 18, 19, 21, 77, 78, 79), aunque la leucocitosis si se correlacionaba con las formas más graves.

Valor hematocrito: Ha sido expuesto con anterioridad que al principio de la enfermedad es frecuente la hemoconcentración, pero que más tardíamente desciende la cifra de hemoglobina y de hematíes, lo que traduce el efecto de la reposición de líquidos y su magnitud guarda relación con la importancia de la pérdida hidrosalina. Por este motivo Ranson (282, 284), considera que el descenso del hematocrito auperior a 10 puntos en las primeras horas de evolución es un signo grave.

En nuestra experiencia el descenso del hematocrito no fue muy llamativo al ingreso ni en los primeros días de evolución, sin embargo, su recuperación no fue muy marcada al final del estudio (Fig. 7).

Al ingreso los pacientes de la serie A tenían $36.16 \pm 4.06\%$ y los de la B $34.18 \pm 5.49\%$, $p > 0.1$, cifras que descendieron moderadamente en los primeros días del curso evolutivo (A: $33.84 \pm 5.07\%$ y B: $31.20 \pm 7.05\%$, $p > 0.1$). Al final del tratamiento las cifras medias superaron la cifra de 42% en ambas series. (Tablas 14, 15, 18, 19, 21, 77, 78, 79).

Fig. 7 HEMATOCRITO



Siguiendo a Pérez-Oteyza (269) hemos considerado grave el descenso del hematocrito superior a 5 puntos y muy significativo cuando era superior a 8 puntos. Esta valoración como alteración bioquímica grave se detallará más adelante, aunque podemos adelantar que en nuestra experiencia un descenso superior a 5 puntos tiene una significación pronóstico grave.

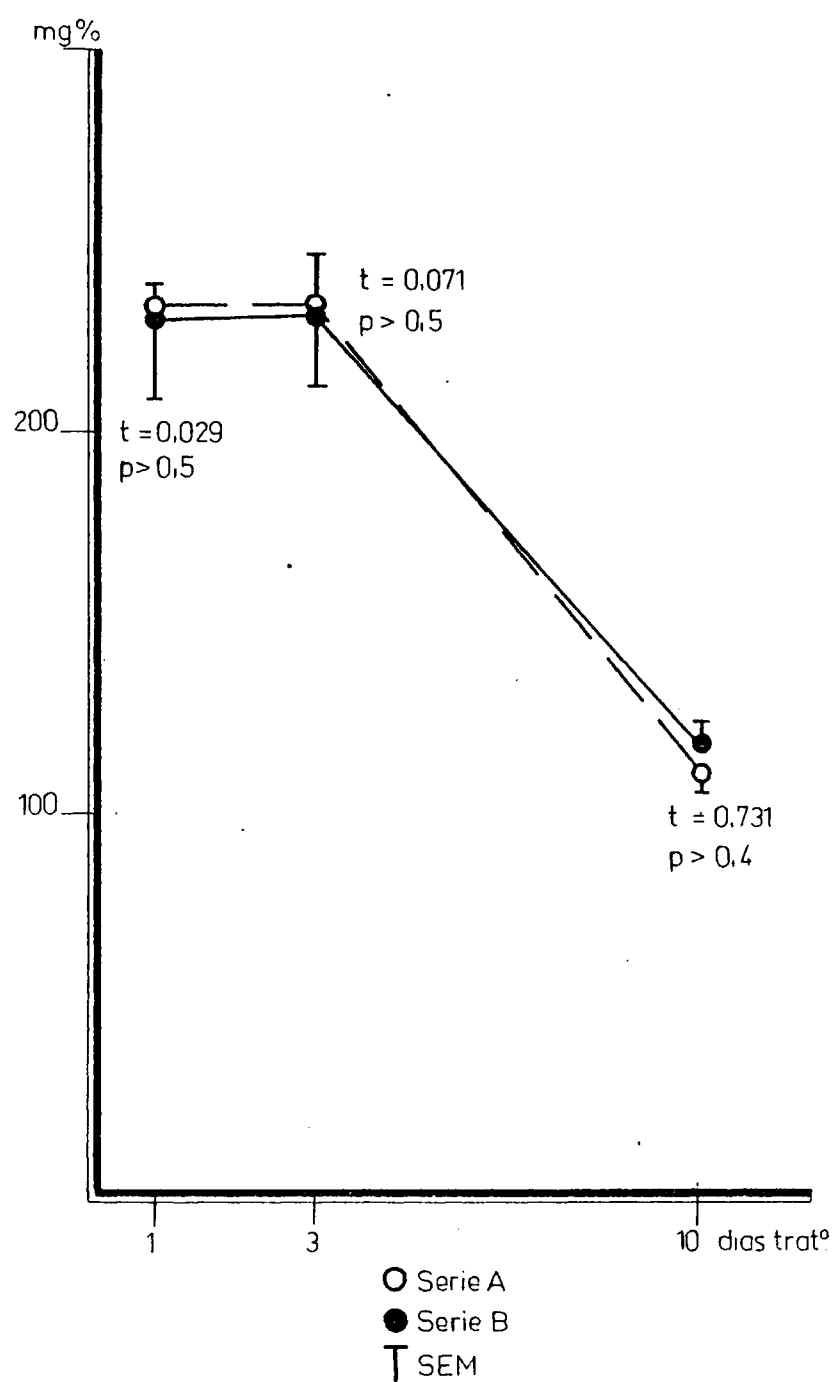
Glucemia: En la parte general de esta Tesis, ya hemos comentado como en el curso de la PA suele aparecer hiperglucemia, menos frecuentemente cetoacidosis e incluso como diabético hiperosmolar (5, 172, 296).

En consonancia con los datos de la literatura, nuestros pacientes presentaron hiperglucemia al ingreso y en los primeros días de evolución. Así tenemos que al ingreso los pacientes de la serie A tenían cifras medias de 233.18 ± 98.87 mg% y los de la serie B 232.45 ± 97.20 mg%, $p > 0.5$), estas cifras se mantuvieron francamente elevadas en los primeros días de la evolución (A: 232.44 ± 85.66 mg% y B: 234.09 ± 85.96 mg%, $p > 0.5$). Al final del tratamiento los enfermos estaban dentro de cifras prácticamente normales (A: 101.64 ± 27.18 mg% y B: 106.45 ± 22.06 mg%, $p > 0.4$). La fig. 13 y las tablas 14, 15, 18, 18, 21, 77, 78, 79, permiten observar estos datos y su evolución.

Un aspecto importante de resaltar es que las cifras de hiperglucemia especialmente elevadas se ha considerado por Ranson (282, 284) y por Pérez-Oteyza (269) como un signo de

Fig. 13 GLUCOSA

451



gravedad. Nuestra valoración se realiza en el apartado de curso y complicaciones.

Bicarbonato: No son frecuentes las referencias en la literatura sobre las alteraciones electrolíticas en la PA, salvo alguna alusión al referirse a la insuficiencia renal aguda y a la reposición de fluidos (43, 269, 346). Podría deducirse por ello, que el disturbio electrolítico es poco frecuente en el curso de esta enfermedad, pero nosotros al igual que Pérez-Oteyza (269), hemos encontrado ionogramas alterados en gran parte de nuestros enfermos.

El mecanismo por el que se producen estos transtornos es complejo y variado. Por una parte intervienen alteraciones circulatorias, respiratorias, renales y del metabolismo hidrocabonado, que pudieran dar lugar a acidosis metabólica. De otra parte, una incorrecta fluidoterapia, respondiendo a las pérdidas hidrosalinas (vómitos, íleo, aspiración gástrica, etc) mediante soluciones deficitarias en iones, provoca dilución del plasma y facilita la aparición del disturbio electrolítico.

La mayor parte de nuestros pacientes presentaron descenso del bicarbonato plasmático, la media general fue de 21.19 mEq/l, en el momento del ingreso (A: 22.44 ± 3.60 mEq/l y B: 19.95 ± 4.40 mEq/l). La diferencia de bicarbonatemia al ingreso fue estadísticamente significativa al ingreso ($p > 0.025$), pero sin que tuviera representatividad clínica, es decir, el descenso del bicarbonato plasmático en 1 ó 2 mEq/l en más o en menos que

es lo que separa ambas medias no es un argumento válido para sospechar su relación con la presencia de encefalopatía pancreática.

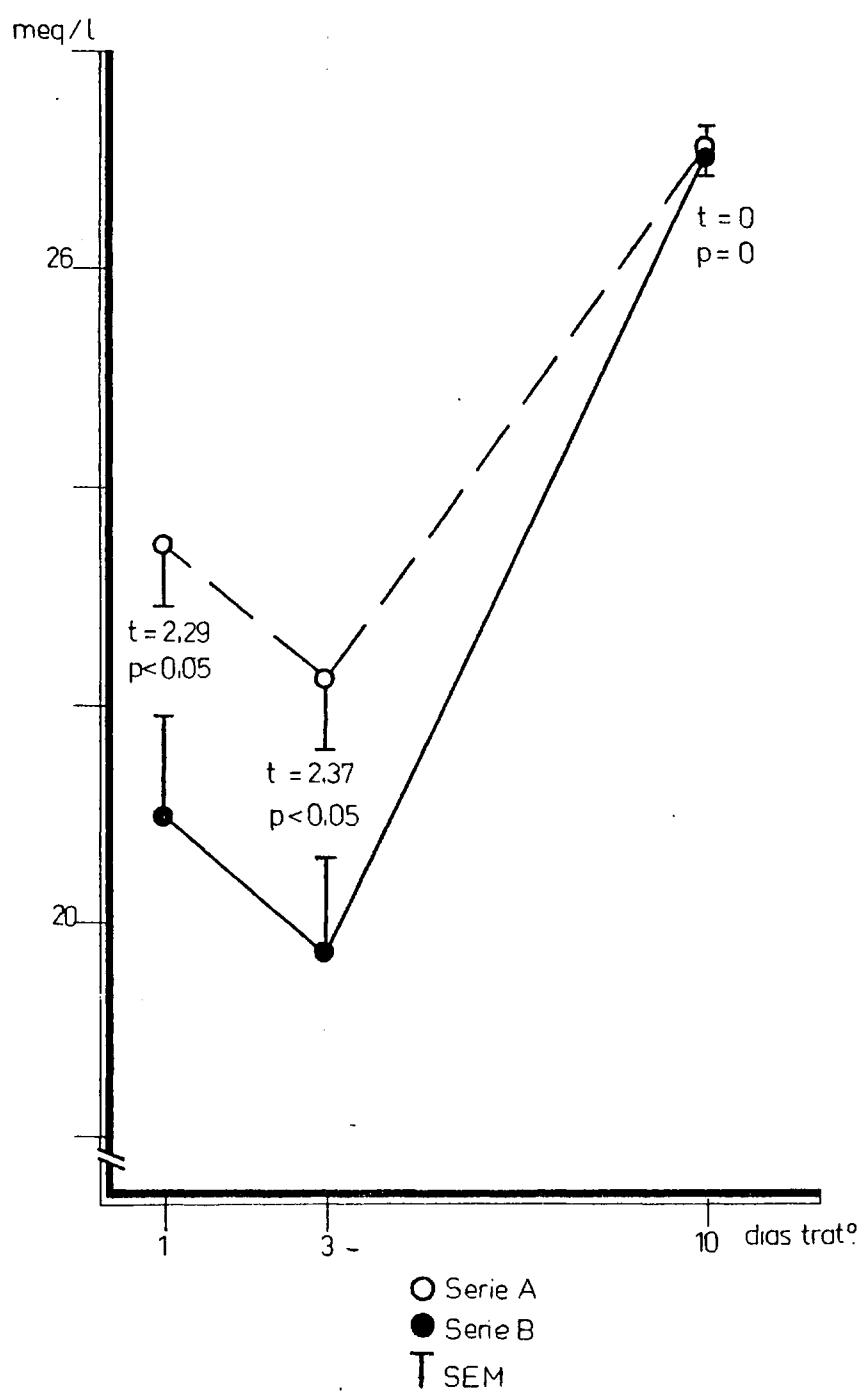
El descenso del bicarbonato se pronunció aun más en los primeros días de evolución, así los pacientes de la serie A presentaron a las 72 horas una media de 21.25 ± 4.20 mEq/l, frente a 18.77 ± 3.85 mEq/l, $p > 0.01$, que presentaron los enfermos de la serie B al comienzo de los síntomas de la encefalopatía pancreática. La significación estadística de las diferencias no tiene para nosotros más valor que en las cifras del ingreso.

Finalmente, las cifras se normalizaron en las dos series, dando una media exactamente igual en ambos casos (26.10 mEq/l), y, por tanto, sin diferencias significativas. No se infundió bicarbonato en ningún caso que no descendiera sus cifras por debajo de 12 mEq/l.

Los descensos moderados del nivel de bicarbonato plasmático no se correlacionaron paralelamente con la mortalidad, sin embargo, los descensos severos, inferiores a 10 mEq/l sí se presentaron en la mayor parte de los enfermos que fallecieron en el curso de nuestro estudio. La fig. 11 y las tablas 14,15,18,19,21,77,78,79, permiten apreciar la evolución de este parámetro en ambas series de enfermos.

Potasio: El descenso del potasio plasmático por

Fig.11 BICARBONATO 454



debajo de 3.5 mEq/l ha sido la norma en las dos series de enfermos con PA estudiadas. Al ingreso los pacientes de la serie A presentaron un potasio plasmático de 3.34 ± 0.31 mEq/l y los de la serie B 3.14 ± 0.69 mEq/l, $p > 0.2$. En los primeros días de tratamiento, la hipokaliemia se pronunció en ambos casos (A: 3.13 ± 0.33 mEq/l y B: 2.91 ± 0.71 mEq/l, $p > 0.1$). Finalmente, la última valoración de la potasemia ofreció cifras normales en ambos grupos de enfermos (A: 4.05 ± 0.29 mEq/l y B: 3.93 ± 0.32 mEq/l, $p > 0.1$).

Se infundió potasio intravenoso en todos los casos en que se detectaron descensos por debajo de 3 mEq/l.

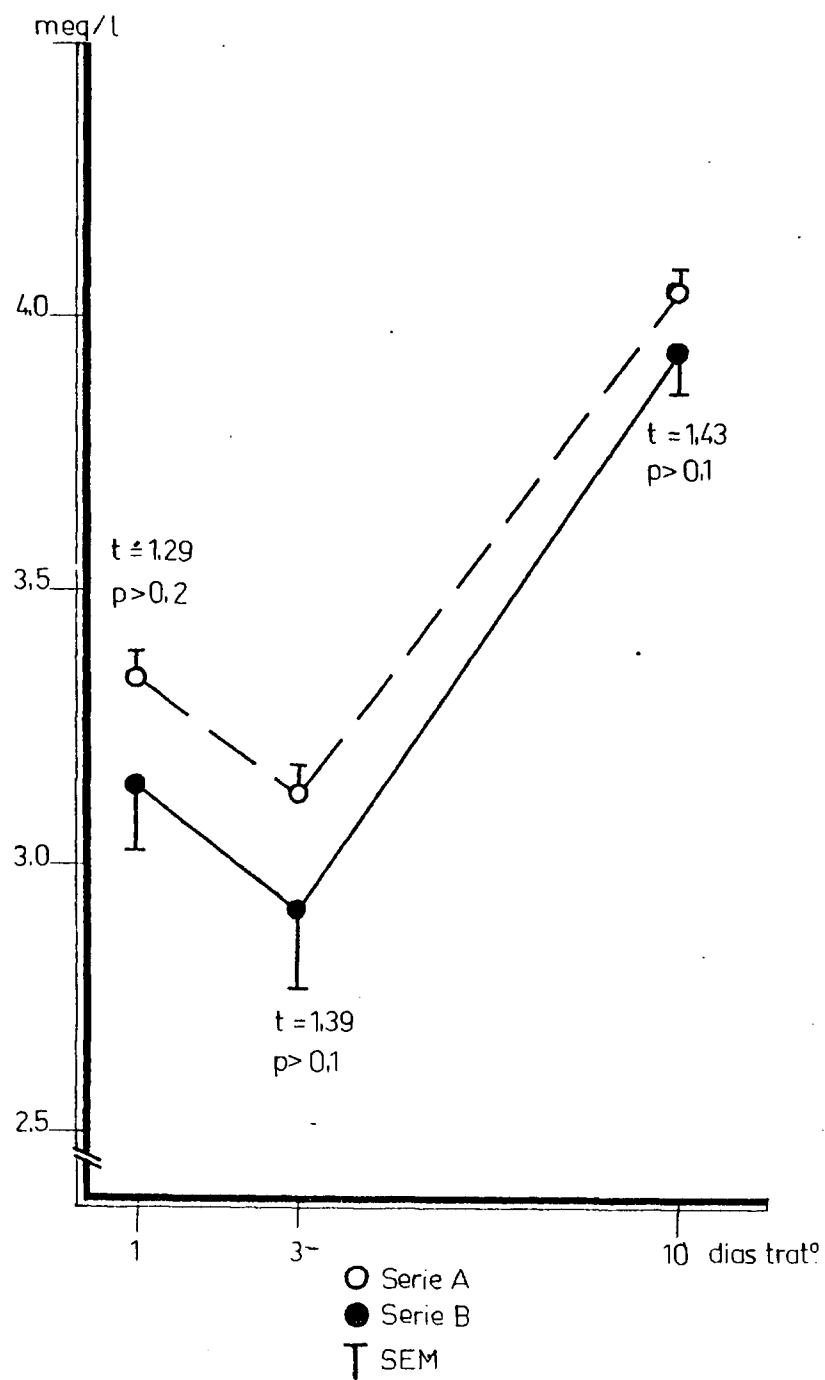
La hipokaliemia se ha correlacionado con la mortalidad en algunas series (269), y en nuestra experiencia, los descensos pronunciados y sostenidos han tenido mal pronóstico, como ya comentaremos más adelante. (Fig. 12, tablas 14, 15, 18, 19, 21, 77, 78, 79).

Calcemia: La hipocalcemia es una alteración frecuente en la PA y, aunque su mecanismo de producción no está completamente aclarado, la mayoría de los autores piensa que existe una correlación entre la magnitud de la hipocalcemia y la severidad de la necrosis pancreática (5, 43, 357).

En nuestro estudio hemos procurado vigilar estrechamente los niveles de calcio sérico mediante frecuentes determinaciones, observando que la hipocalcemia es una alteración

Fig.12 POTASIO

456



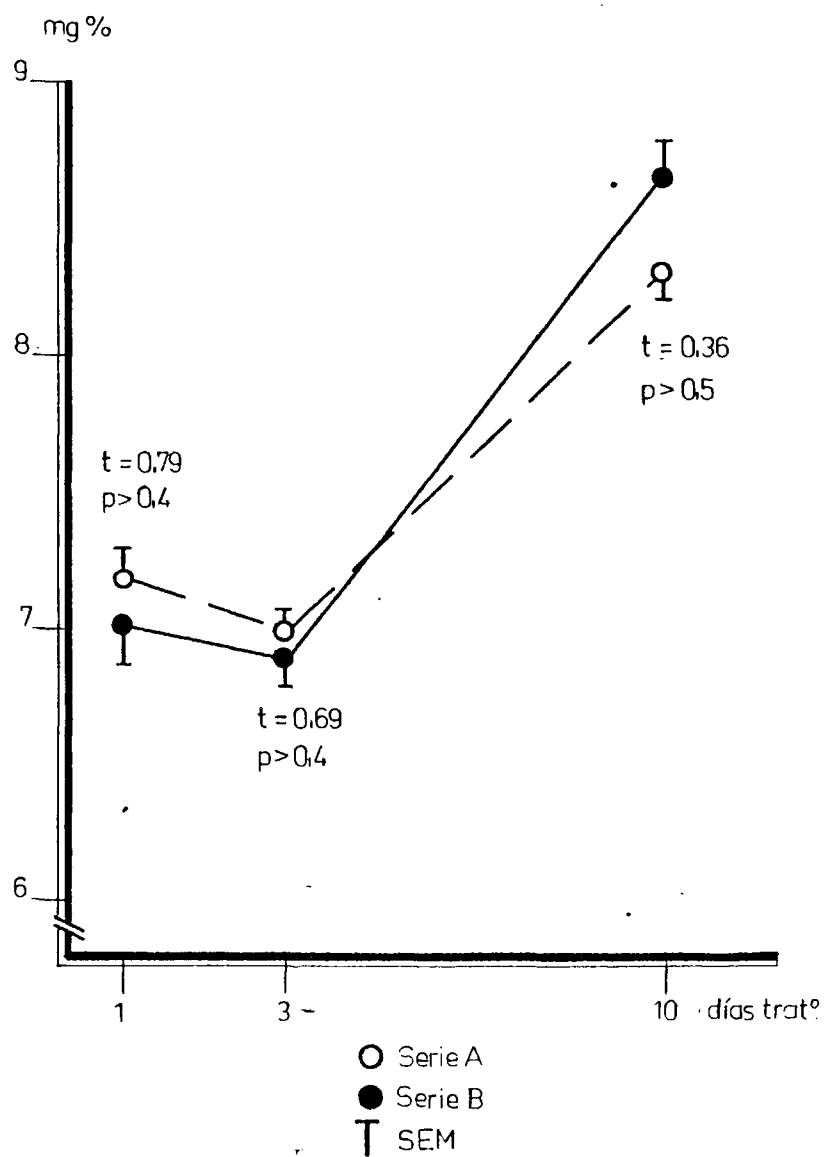
prácticamente constante en nuestros enfermos (Tablas 14, 15, 18, 19, 21) (Fig. 10).

Al ingreso las dos series presentaron niveles francamente descendidos del calcio plasmático (A: 7.20 ± 0.63 mg% y B: 7.06 ± 0.69 mg%, $p > 0.4$), niveles que descendieron aún más en las primeras horas (A: 7.00 ± 0.58 mg% y B: 6.91 ± 0.43 mg%, $p > 0.4$), para recuperarse mediante la infusión de calcio en los casos en que las cifras descendieron de 7 mg% o espontáneamente en los demás, al final del curso evolutivo, (A: 8.63 ± 0.51 mg% y B: 8.68 ± 0.49 mg%, $p > 0.5$).

Por otra parte, la relación entre la magnitud de la hipocalcemia y la severidad de la PA, tan reiterada en la literatura, no se confirma en todas las series (269). La significación en nuestros casos la comentaremos más adelante.

Weir (376), pensó que en la PA existiría un fallo del receptor óseo para la parathormona, o bien que la hormona resultaría desnaturalizada por los fermentos proteolíticos y perdería su actividad. Más recientemente, Robertson (294) ha encontrado valores de parathormona en sus enfermos con pancreatitis, a pesar de la hipocalcemia, comprobando al mismo tiempo, que los receptores periféricos de la hormona se mantenían indemnes.

La idea de Robertson (294) es que en la PA existe un hipoparatiroidismo relativo, con respuesta paratiroidea insuficiente al haber sido dañada la superficie de la célula glan-

Fig.10 CALCIO

dular paratiroidea por los fermentos pancreáticos proteolíticos circulantes.

Otra hipótesis es que los fermentos proteolíticos circulantes en la PA, desnaturalicen las hormonas implicadas en la homeostasis cálcica, impidiendo su acción biológica o su detección mediante radioinmuno análisis.

D.- Alteraciones electrocardiográficas y radiográficas.

La frecuencia de alteraciones electrocardiográficas varía entre el 20 al 80% según los autores consultados (24, 211, 259, 269). La disparidad puede obedecer a que en muchas series no se practicaron ECG a todos los enfermos.

Nosotros practicamos ECG a todos los enfermos encontrando algún tipo de trastorno en el 53.33% de los casos, alguno de estos trastornos como las alteraciones del ritmo son difíciles de relacionar con el trastorno, pues en su producción pueden intervenir múltiples factores. Nosotros los hemos observado en el 18.33%.

En cambio, es probable que las alteraciones de la repolarización ventricular guarden más estrecha relación con la PA subyacente. Este tipo de trastorno lo presentaron el 38.33% de nuestros pacientes en algún momento de la evolución de su enfermedad. Las tablas 23, 24 y 25 recogen los datos alterados

en nuestro estudio.

Naturalmente, sólo es posible establecer una segura relación causal entre PA y alteraciones en el ECG cuando se dispone de un trazado previo de control. Como en la práctica esto no es factible, salvo en casos aislados, hay autores que sólo atribuyen a las pancreatitis los trastornos que son de carácter transitorio (8). Pérez-Oteyza critica esta postura (269), puesto que siguiendo a Lieberman (216), los fermentos pancreáticos pueden provocar necrosis miocárdica. Según esto, atribuir a las PA sólo los trastornos transitorios resulta demasiado restrictivo.

Sin embargo, nosotros hemos realizado un ECG al principio y otro al final de la enfermedad, hemos observado la aparición de alteraciones de la repolarización al final del tratamiento, que al principio no latentaban. De igual modo, durante dicho período, pudimos ver la desaparición del trastorno en otros pacientes, lo que permite afirmar que la mayoría de los trastornos de la repolarización observados se relacionaron estrechamente con la presencia de la pancreatitis. En cualquier caso, no hemos observado diferencias en la incidencia de trastornos del trazado del ECG diferentes en los enfermos con PA con y sin encefalopatía pancreática ($p > 0.3$).

Hemos pretendido relacionar la presencia de alteraciones electrocardiográficas en las dos series de pacientes con la presencia de hipopotasemia, hipocalcemia, hipotensión e importante descenso del bicarbonato plasmático, sin embargo, los resultados obtenidos no fueron significativos para una

p > 0.3 en cada caso. (Tabla 25-bis).

Estos resultados sugieren que las alteraciones de la repolarización de las PA, deben estar más relacionadas con la acción directa de los fermentos pancreáticos sobre la actividad electromecánica miocárdica, que con las alteraciones electrolíticas y circulatorias valoradas. Los fermentos pancreáticos que provocan vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, hemoconcentración y coagulación intravascular, pueden ocasionar la formación de microtrombos en las arterias coronarias e, incluso, un verdadero infarto de miocardio (162, 210, 213, 259).

Está pues justificado emplear el término "sufrimiento miocárdico", para aludir a las alteraciones de la repolarización ventricular que aparecen en el curso de las PA. De esta forma, siguiendo a Pérez-Oteyza (269), sin prejuzgar la patogenia exacta, expresamos la repercusión de la enfermedad pancreática aguda sobre el corazón.

Por otra parte, los fermentos pancreáticos lipolíticos pueden producir lesiones esteatonecróticas en el pericardio (259), que explican la aparición de trazados del tipo de la lesión subepicárdica en el ECG. Nosotros hemos encontrado dicha imagen en 5 casos, dos de los cuales se normalizaron al final del tratamiento. La tabla 80 recoge un resumen de nuestros resultados.

Radiografía de tórax: La incidencia de complicaciones respiratorias en la PA, varía según los diferentes autores entre el 14 y 59%, en función del criterio empleado y del afán con que son buscadas (197,253,269,283,296,301).

En nuestro estudio nos referimos exclusivamente a la presencia de alteraciones pleuropulmonares en la radiografía de tórax, especialmente atelectasias, derrames pleurales y consensacio-infiltrado pulmonar. El 58.46% de nuestros pacientes no presentaron ninguna alteración significativa en la radiografía de tórax en el curso de su PA. El derrame pleural se vió en el 23.07% de los casos, y atelectasias y/o infiltrados en el 18.46% (Tabla 80) (Fig. 14).

En la mayor parte de los casos, el derrame pleural se objetivó en el momento del ingreso (97%), de modo que la radiografía de tórax puede dar una ayuda valiosa en el diagnóstico diferencial del abdomen agudo. Por otra parte, la lesión más frecuente fue el derrame pleural. (Tablas 26,27 y28). Es decir, según nuestra experiencia, compartida por otros autores (269, 184), un paciente con dolor abdominal, derrame pleural o atelectasias laminares de la base del pulmón, sugiere fuertemente la presencia de PA, un dato de gran interés sobre todo en los casos con hiperamilasemia discreta.

La incidencia de alteraciones radiográficas en las dos series de PA estudiadas no fueron significativamente

463

463



Fig. 14.

Radiografía posteroanterior de tórax, que demuestra un aumento de densidad del lóbulo inferior derecho, puesto que no borra el borde derecho de la silueta cardíaca. La condensación es fundamentalmente de origen intersticial al no demostrándose con claridad broncograma ni alveolograma aéreo. No existe derrame pleural y la silueta cardíaca no presenta alteraciones significativas (caso A.21).

diferentes (χ^2 0.216, $p > 0.3$). Tabla 28.

En cuanto al mecanismo patogénico de estas lesiones, ya se ha comentado cómo la distensión abdominal y el edema retroperitoneal pueden contribuir a elevar el diafragma (123). También, a través de los linfáticos diafragmáticos puede llegar el líquido peripaneático hasta la cavidad pleural (197). Sin embargo, los enzimas pancreáticos circulantes parecen ser los principales responsables de las alteraciones pleuropulmonares que aparecen en el curso de las PA (34, 200, 210, 237, 359, 389). Estos fermentos parecen actuar por digestión y consumo del surfactante pulmonar, o bien, inducir la formación de microtrombos en los capilares pulmonares.

Por otra parte, las alteraciones pleuropulmonares aparecidas en la radiografía de tórax se han acompañado de mortalidad más elevada en alguna serie (269). Nosotros las hemos valorado como complicaciones graves concediéndolas tres puntos en nuestra evaluación de la gravedad de las series, como detallaremos posteriormente.

Radiografía simple de abdomen: La placa de abdomen es un dato de valor considerable en el diagnóstico de las PA. Sirve para excluir la existencia de neumoperitoneo y permite observar el patrón del gas intestinal y, por tanto, la valoración del íleo y su extensión (269, 184).

En nuestra experiencia el signo del "colon cortado"

y del "asa centinela" se presentan cada una de ellas en la tercera parte de los casos. Estas alteraciones que se han considerado como características por muchos autores (45,269, 287, 342), se han presentado juntas en el 27% de los casos. (Tabla 29, 30 y 31).

El colon cortado está producido por la irritación química que ocasiona el exudado pancreático al derramarse por el mesocolon transversal, provocando un espasmo localizado fundamentalmente en el ángulo esplénico y colon descendente con dilatación del resto del intestino grueso proximal. El asa centinela no es más que un íleo adinámico local del duodeno o primeras asas de yeyuno, cuya precocidad de aparición se debe a la vecindad del proceso inflamatorio vecino (269).

Además de estas alteraciones típicas, se encuentran con frecuencia dilataciones aéreas anómalas en estómago y delgado sin un patrón específico y que traducen la irritación química del peritoneo por los enzimas pancreáticos. El patrón más espectacular con niveles hidroaéreos se demostró en el 15.38% de los casos (Tabla 80).

El patrón de la radiología abdominal no fue diferente en las dos series de enfermos con PA, el chi-cuadrado de las diferencias entre las series A y B fue de 0.193, para una $p > 0.3$.

La frecuencia de las alteraciones encontrada nos

impulsa a sugerir su valor en el diagnóstico de las PA, en dos terceras partes de los casos encontraremos alteraciones más o menos típicas y, en la práctica totalidad de los casos, algún dato de irritación peritoneal, que puede hacernos pensar en el diagnóstico de PA.

Colecistografía: Pocos autores aconsejan la colangiografía intravenosa de urgencia al ingresar el paciente, en general, sólo lo hacen los partidarios del tratamiento quirúrgico durante la fase aguda (357). La mayoría prefieren la colecistografía oral a las tres o cuatro semanas del brote agudo, con la advertencia de no considerar las vesículas excluidas como sinónimo de colecistopatía (5, 253). Nosotros consideramos la no visualización de la vesícula en la colecistografía oral como una indicación del TAC y/o ultrasonografía abdominal, que definen adecuadamente la presencia o no de litiasis biliar. La confirmación por estos métodos de litiasis biliar permite no retrasar la intervención quirúrgica de la colecistopatía durante varios meses como aconsejan los autores antes citados para poder valorar adecuadamente la patología biliar.

Las tablas 32, 33 y 34 resumen los hallazgos de la colecistografía en nuestros casos. La litiasis biliar se demostró en el 30.76% de las exploraciones y la vesícula no se visualizó en un 16.92% adicional. La diferencia de alteraciones entre las dos series no fue significativa ($p > 0.1$, tabla 80) (Fig. 16).



Fig. 16.

Plano tomográfico en colecistografía intravenosa. La vesícula biliar no presenta alteraciones. Se observa un colédoco enormemente dilatado que termina afilándose bruscamente por compresión extrínseca. (Caso A.28). Esta enferma hizo un pseudoquiste pancreático en la evolución de su curso clínico.

Gastroduodenal con bario: El interés de esta exploración es muy grande, aunque en la actualidad el ECO y el TAC del abdomen le han restado considerable importancia. El estudio radiográfico permite detectar algunas alteraciones que pudieran estar relacionadas con los mecanismos etiopatogénicos como el ulcus péptico, los divertículos duodenales y periampulares. Sin embargo, el mayor interés se centraba en la presencia de signos sugeridores de crecimiento pancreático en función de los desplazamientos observados del estómago y del duodeno (43, 113, 342).

Mediante este método hemos explorado 64 de los 65 enfermos estudiados con PA, encontramos signos compatibles con ulcus péptico en el 17.18% y con crecimiento pancreático en el 26.56%, tales como imagen de tres invertido, desplazamiento anteriores o laterales y apertura del ángulo de Treitz. No obstante, no concedimos un valor diagnóstico definitivo a estos signos, mientras no tuvieran confirmación en el TAC y/o en el ECO abdominal, que como veremos posteriormente no confirmaron la totalidad de los hallazgos del estudio gastroduodenal.

Las alteraciones observadas fueron similares en las dos series de enfermos con PA ($p > 0.5$), como se refleja en las tablas 35, 36, 37, 80. (Fig. 15)

ECO y TAC del abdomen: Son dos exploraciones muy valiosas en el enjuiciamiento de la patología pancreática, pero aun lo suficientemente nuevas para no haber logrado una experiencia



Fig. 15.

Gastroduodenal con papilla de bario. Seriado de marco duodenal. Se demuestra el crecimiento de la cabeza del páncreas, que ocasiona la imagen de "tres invertido" con la papila en su centro (flechas). La plenificación de la 2^a y 3^a porción duodenales es menor debido al edema y compresión pancreáticas. Sin embargo no hay descenso del ángulo de Treitz (caso A.19).

copiosa. Se han empleado con mayor profusión en el diagnóstico de la pancreatitis crónica y en el cáncer de páncreas. (184, 235, 265).

Nosotros hemos empleado en algún caso estas exploraciones en el momento agudo, pero con muy escasa incidencia, por lo que renunciamos a un comentario sobre su utilidad en esta situación. Sin embargo, han sido de considerable interés en la valoración precoz de la vesícula excluída y ante la sospecha de crecimiento pancreático. Las tablas de la 38 a la 43 resumen nuestra experiencia. De ella cabe destacar, que tanto el ECO como el TAC aclararon la presencia de litiasis biliar y de masa pancreática en los casos de duda. Las Figs. 17 a 24 ilustran algunos ejemplos de las posibilidades de resolución diagnóstico de estos métodos de exploración.

D.- Evolución, complicaciones y desenlace.

En el diseño de nuestro estudio nos preocupó extraordinariamente como poder contar con criterios que nos permitieran predecir en los primeros momentos del curso de la PA cuál sería su evolución posterior. En el sentir de la mayor parte de los autores (184, 269, 357), más de las dos terceras partes de los enfermos tienen un curso benigno y una resolución rápida, en el curso de una semana; sin embargo, en todas las series, los restantes casos son graves, tienen una mortalidad elevada y precisan con frecuencia de tratamiento quirúrgico para la resolución

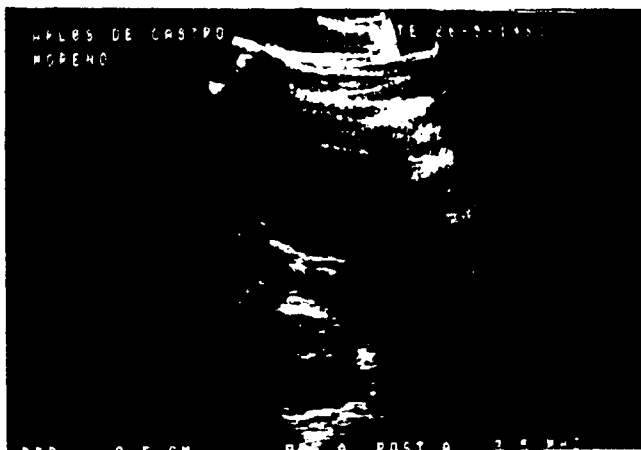


Fig. 17.

Ecografía abdominal. El plano de corte permite ver la vesícula biliar y el colédoco. Se trata del caso A.13, en que la colecistografía oral con doble dosis no permitió la plenificación de la vesícula. La ecografía tardía demuestra la integridad del sistema biliar. La imagen pancreática no se aprecia en este corte.



Fig. 18.

Ecografía abdominal. Corte tomográfico longitudinal a la izquierda de la columna vertebral paralelo a la aorta. Se demuestra la aorta, el nacimiento del tronco celiaco y la arteria mesentérica superior. Entre ellos la imagen pancreática con ecos inhomogéneos y de tamaño aumentado ligeramente. (Caso B.04).

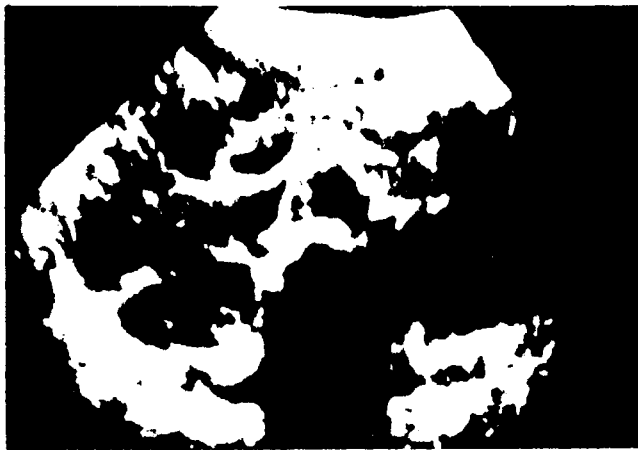


Fig. 19.

Ecografía abdominal. El mismo caso anterior en corte transversal a la altura del cuerpo del páncreas. Se observa la columna, la aorta, la vena cava inferior a la que va a drenar la renal izquierda, algo lateral la vena mesentérica superior y justo por encima la imagen agrandada del cuerpo pancreático con ecos no homogéneos pero sin abscesificación.



Fig. 20.

Ecografía abdominal. Corte longitudinal que permite apreciar junto a las imágenes vasculares de la aorta y arteria mesentérica superior el abombamiento del tronco celíaco secundario al crecimiento del cuerpo pancreático. (Caso A.22).



Fig. 21.

TAC abdominal (tomografía axial computarizada). Se trata del caso A.04 en el que el gastroduodenal permitía la sospecha de masa pancreática. El corte tomográfico se realiza a la altura de la arteria mesentérica superior (flecha), apreciándose inmediatamente por encima de ella la imagen de cuerpo y cola de páncreas que no se muestran significativamente aumentados de tamaño. La relación de su diámetro mayor con el cuerpo vertebral correspondiente es inferior a $1/2$.



Fig. 22.

TAC abdominal. Corte similar al de la fig. 21. (Caso A.15). Se demuestra el páncreas situado por encima de la arteria mesentérica superior (flecha) que está algo aumentado de tamaño, con relación superior a 1/2 respecto al cuerpo vertebral. En el interior de la imagen de páncreas se observa el conducto principal del mismo ligeramente distendido.



Fig. 23.

TAC abdominal. Corte por encima de la arteria mesentérica superior, a la altura de la cabeza del páncreas. Se demuestra que esta tiene un gran aumento de tamaño con una imagen de densitometría inferior en su interior. Corresponde a un gran pseudoquiste de páncreas al 7^o día de la evolución de la pancreatitis (Caso A.19).

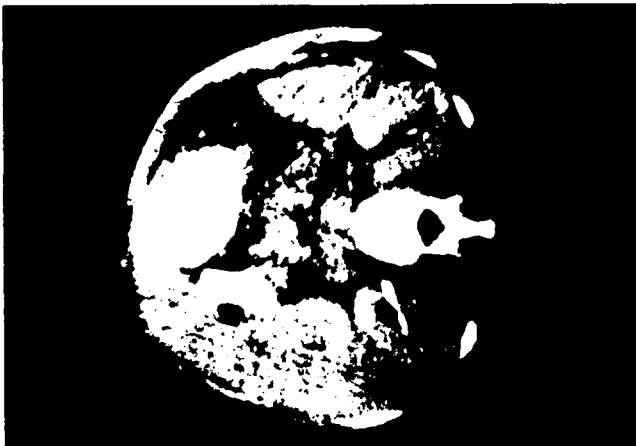


Fig. 24.

TAC abdominal. Es el mismo caso anterior (A.19). La proyección es lateral con el fin de visualizar de forma más precisa el conducto pancreático principal. Se observa el pseudoquiste y una considerable dilatación distal del Wirsung.

definitiva de las complicaciones. Nuestra preocupación por el pronóstico de la evolución de la PA ha sido compartida por los autores consultados (5, 111, 266, 284, 357, 376). En general, los criterios de gravedad de Ranson (282) son los más generalizados, pero no han sido satisfactorios al analizar retrospectivamente todas las series; en este sentido, Pérez-Oteyza (269) señala que con estos criterios sólo detectaba la octava parte de sus pacientes con pancreatitis graves. Basados en las experiencias de este autor, llevadas a cabo en nuestro mismo medio, planteamos unos nuevos criterios de gravedad, que son los expuestos en el capítulo de Material y Métodos.

Estos criterios se basaron en puntuar las alteraciones bioquímicas que se acompañaron de mortalidad significativa en las series de la literatura, dividiendo en dos partes esta puntuación, 1 y 3 puntos según el grado de alteración. En cuanto a los datos de evolución se eligieron los que se acompañaron de mortalidad mayor; de esta forma la puntuación se obtuvo multiplicando por un factor el porcentaje de mortalidad de cada alteración. Así, al shock y a la masa pancreática inflamatoria les correspondieron 10 puntos, al íleo duodenal sostenido más de una semana 7 puntos, ya que no se comprobó en todas las series el criterio de Trapnell (357), que su presencia significaba masa pancreática. Y por último, se concedieron 5 puntos a la presencia de equimosis, 3 a las alteraciones pleuropulmonares y 2 puntos a la existencia de cianosis. Puede sorprender, que alteraciones clásicamente consideradas como graves, tales como

la hipocalcemia (5, 111, 266, 284, 357, 376), sólo reciben un punto en la valoración de la gravedad. Esto se debe a que en series previas realizadas en nuestro medio (269), un nivel plasmático de calcio inferior a 7 mg% no se acompañó de incremento significativo de la mortalidad, probablemente debido a que en los estudios prospectivos, las alteraciones hidroelectrolíticas se vigilan estrechamente. La edad otra de los parámetros manejados por otros autores (282), no la hemos considerado en nuestra valoración, pues en nuestro estudio excluimos inicialmente los casos de edad avanzada.

Por otra parte, en nuestro estudio era muy importante disponer de un suficiente número de parámetros que nos permitieran valorar la gravedad de las series. La razón estriba en que la mayoría de los autores (184, 269, 282, 357), consideran la encefalopatía pancreática como uno de los parámetros a valorar en la estimación de la gravedad de la evolución de las PA. Nosotros pretendíamos dos series de enfermos con PA y, haciendo exclusión de la encefalopatía, poder apreciar si su presencia o no estaba condicionada por la gravedad del cuadro y las evoluciones más tórpidas.

Con nuestros criterios, dividimos ambas series de enfermos de PA en tres grandes grupos: PA leves, cuando la puntuación llegaba hasta 3 puntos, moderadas cuando se encontraba entre 4 y 10 puntos y severas si superaban esta cifra. El resultado de la aplicación de estos criterios de gravedad ha

sido satisfactoria, a nuestro juicio, en el presente estudio.

Nuestros resultados (Tablas 44,45,46,47,48), permiten observar que tuvimos una distribución homogénea en ambas series de enfermos con PA, tuvieran o no encefalopatía ($\chi^2 = 2.0329$, $p > 0.3$), y con una distribución de gravedad coincidente con las series más representativas de la literatura (184, 269, 282, 284, 357). Así, el 27.69% de nuestros casos presentó una PA leve, el 44.61% moderada y sólo una cuarta parte (27.69%), un curso grave.

En la primera parte de esta discusión comentábamos que los parámetros bioquímicos manejados estaban llamativamente alterados en ambas series, así el descenso del hematocrito, la leucocitosis, la hiperglucemia y los descensos del calcio, bicarbonato y potasio plasmáticos. En todos los casos a excepción del bicarbonato, las diferencias de los valores medios de las alteraciones no eran estadísticamente significativas. Ya señalábamos que las diferencias, estadísticamente significativas, no tenían una traducción clínica práctica. Al aplicar la valoración de la gravedad podemos comprobar (tablas 44 y 45), no influye en una diferente gravedad de cada grupo (tabla-trip.). Los índices que estudiamos como de grave significado, tampoco fueron diferentes en ambas series, así, la presencia de cianosis, equimosis, alteraciones pleuropulmonares en la radiografía de tórax, íleo duodenal mayor de una semana, shock y masa inflamatoria pancreática tuvieron una incidencia no significativamente

distinta en cada grupo, (tablas 48, 48-bis, 48-trip).

La gravedad media final fue de 7.86 ± 8.34 puntos para la serie A y de 11.68 ± 11.49 puntos para la serie B, ($p > 0.1$) (Tabla 48-trip., Fig. 25).

Nuestra valoración de los casos, además de presentar una distribución similar a la de las series de la literatura como ya hemos señalado, se correlacionó estrechamente con el desenlace final de las PA. De este modo, la mortalidad fue nula en los casos leves y moderados, alcanzando la tercera parte de los casos severos, (tabla 50). No se demostraron diferencias entre ambos grupos ($p > 0.3$).

A pesar de que ya hemos comentado la presencia, en los criterios de gravedad, de las complicaciones más llamativas, queremos hacer aquí una breve reseña de la incidencia global de las mismas.

El hematocrito presentó un descenso superior a 5 puntos en el 55%, la leucocitosis superior a 15000 en el 50%, hiperglucemias superiores a 200 mg% la tuvieron el 61%, hipocalcemia inferiores a 7 mg% el 46%, bicarbonato plasmático inferior a 20 mEq/l el 33%, y, por último, hipopotasemias inferiores a 3 mEq/l el 23%. Las diferencias entre ambas series no fueron significativas ($\chi^2 = 3.4027$, $p > 0.3$) (Fig. 35).

Fig. 25 GRAVEDAD MEDIA

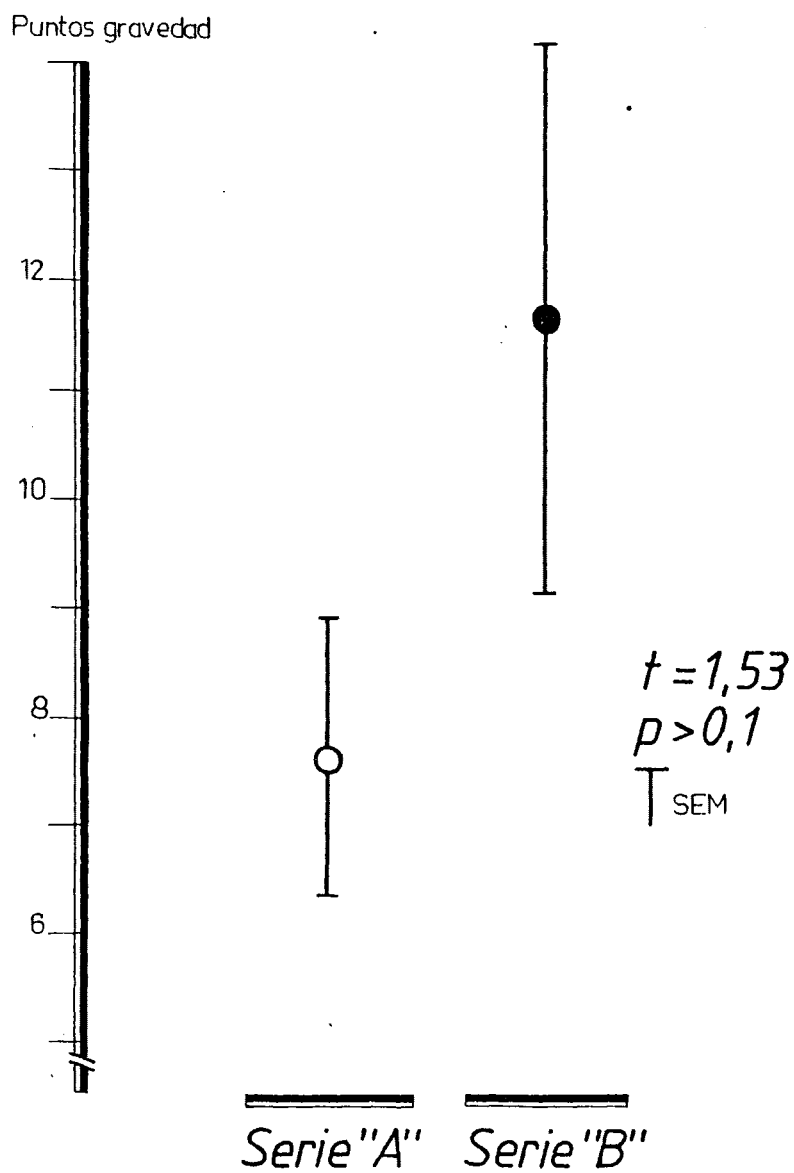


Fig. 26 GRAVEDAD

484



Ya hemos comentado la incidencia de cianosis, equímosis y alteraciones pleuropulmonares (Tablas 75 a 80), que fueron el 26%, el 8% y el 41% respectivamente, sin diferencias entre ambas series ($p > 0.3$).

Finalmente queremos apuntar que íleo duodenal lo presentaron 9 pacientes (14%), y masa inflamatoria pancreática y shock el 12%, 8 pacientes en cada caso. Las diferencias no fueron significativas entre los enfermos con o sin encefalopatía ($\chi^2 = 0.04$, $p > 0.3$) (Fig. 36).

El tratamiento fue médico en el 90% de los casos, siendo sometidos sólo a tratamiento quirúrgico 6 casos, para la evacuación de abscesos y pseudoquistes pancreáticos y que no presentaron una evolución espontánea (tabla 49), que en nuestra casuística es una cifra similar a la de Pérez-Oteyza (269) y netamente inferior a la de Trapnell (357) y Warshaw (372).

Para finalizar esta primera parte de la Discusión de nuestros resultados, quisiéramos resaltar dos hechos:

1º.- Se ha presentado el estudio prospectivo de 65 casos de pancreatitis aguda, en los que se han valorado el sexo, la edad, los factores etiopatogénicos, el cuadro clínico, las alteraciones analíticas, electrocardiográficas, radiográficas, la gravedad, la evolución, el tratamiento y el desenlace final. Con estos datos, creemos que nuestra aportación más importante es que la utilización de nuestros criterios de gravedad resulta

altamente fiable, al mantener un estrecho paralelismo de nuestras calificaciones de leve, moderada o grave de la PA con el curso evolutivo posterior y la incidencia de complicaciones severas y por tanto con la mortalidad en nuestros casos.

2º.- Que nuestros enfermos de PA sólo han tenido inicialmente, en el diseño del estudio una característica que los distinguiera, la presencia de encefalopatía pancreática. Hemos comprobado que los 43 pacientes de PA sin alteraciones mentales ni neurológicas han presentado unas características muy parecidas a los otros 22 enfermos que en el curso de su PA presentaron encefalopatía pancreática. De todos los datos valorados, el único que ha sido distinto significativamente ha sido el sexo. En efecto, la presencia de encefalopatía es casi tres veces más frecuente en la mujer que en el hombre. Por otra parte, el cuadro neuropsíquico no influye, ni es influido, por la etiología, la edad, el tipo de cuadro clínico, ni por las peculiaridades de la evolución de la PA, la presencia de complicaciones ni su gravedad. En otras palabras, las dos series de enfermos con PA han sido idénticas, con la salvedad del sexo, y en la totalidad de los parámetros estudiados no hemos encontrado ninguno que pudiera relacionarse con la presencia de encefalopatía pancreática.

Fig. 27 MORTALIDAD

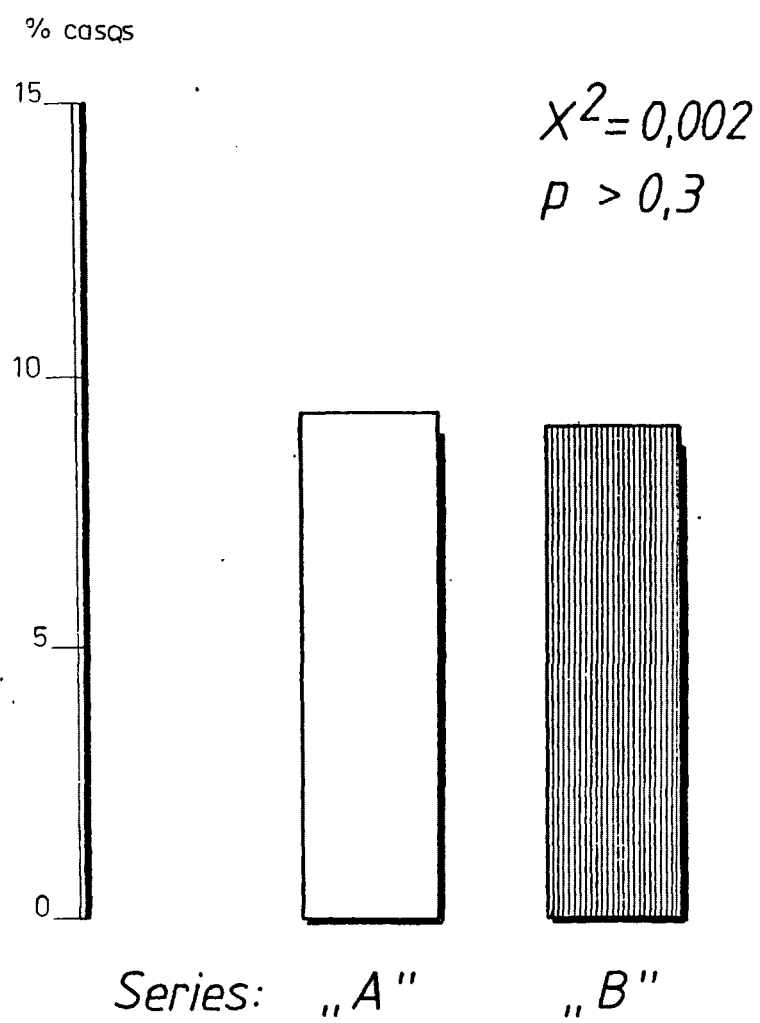


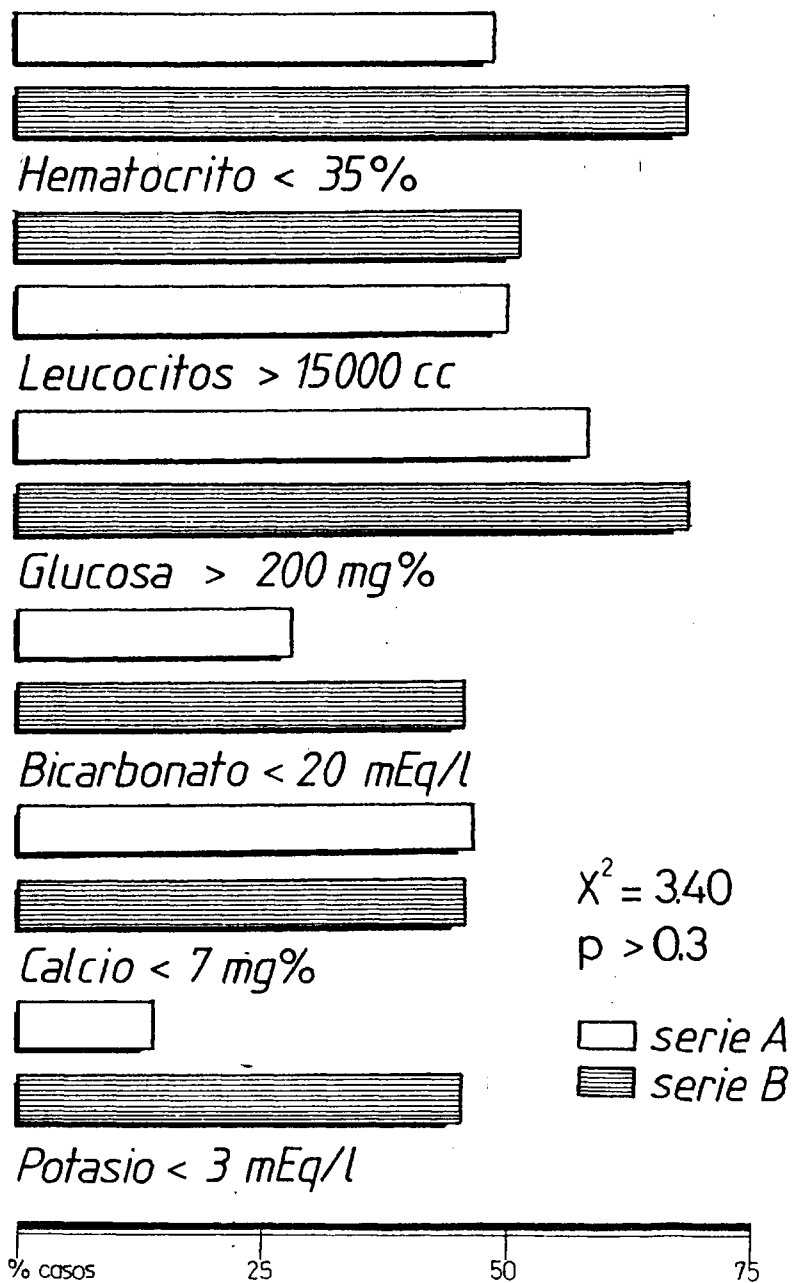
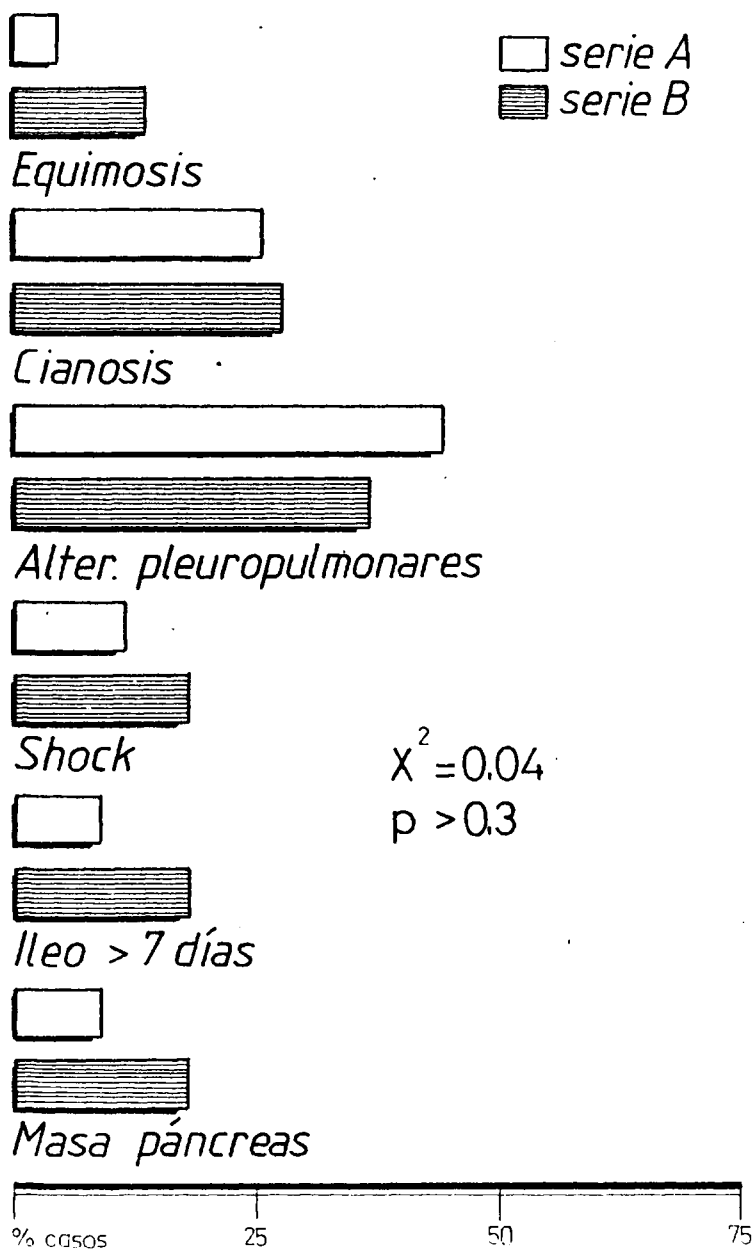
Fig. 35 GRAVEDAD: ANALITICA

Fig. 36 GRAVEDAD: EVOLUCION

SEGUNDA PARTE: ESTUDIO DE LA ENCEFALOPATIA PANCREATICA.A.- Generalidades y curso clínico.

A pesar de que se encuentran referencias anteriores en la literatura (208, 223, 224 102), la primera descripción válida de la encefalopatía pancreática se debe a Rothermich y Von Haam (297), que en 1941 realizaron una minuciosa descripción de ocho pacientes, cinco de los cuales con estudio necrópsico y que han servido de referencia a la totalidad de los estudios posteriores. Las manifestaciones clínicas de sus enfermos comprendieron, agitación, con mayor o menor grado de confusión mental, alucinaciones visuales, y auditivas, dolor al estiramiento muscular, abolición constante de los reflejos cutáneos abdominales y grasping y Babinski inconstantes.

Posteriormente, las descripciones de casos aislados en la literatura y de algunas series cortas, definen la encefalopatía pancreática con un cuadro clínico similar al delirium tremens, con onirismo, disartria, inquietud, sudoración profusa y una cierta incidencia de crisis comiciales (23,46,47,68,83,84, 85, 98,133,152,209,261,322,339,344).

La incidencia de la encefalopatía se reconoce de forma muy diferente según la opinión de diferentes autores, así desde Schuster (322), que las describe en el 54% hasta Trapnell (357) que las reconoce en el 7%. Pérez-Oteyza (269) en nuestro medio las reconoce en el 14.5% de sus enfermos. Probablemente la

incidencia esté en relación con la intensidad de su búsqueda y del criterio seguido para su valoración.

La incidencia en nuestro estudio ha alcanzado el 18.75% del total de enfermos con PA. Es necesario resaltar aquí, que la serie de 43 enfermos con PA no representa la totalidad de enfermos vistos con PA en los hospitales en que hemos llevado a cabo el estudio durante el tiempo de su realización, no recoger nada más que 43 se debió a que a estos enfermos había de someterse a dos punciones lumbares, por lo que se seleccionaron sólo los que consintieron libremente su realización, pero la proposición se realizó en la totalidad de los casos; por ello, podemos afirmar que este grupo representa una verdadera muestra de PA seleccionada al azar, con el único condicionante de la voluntad de los enfermos. En los casos con encefalopatía se recogieron la totalidad de los enfermos vistos.

En nuestra experiencia de encefalopatía pancreática es más frecuente en la mujer, 16 de los 22 casos estudiados fueron mujeres. En este sentido no hemos encontrado referencias en la literatura. Tampoco con respecto a la edad; la edad media de nuestros enfermos fue de 51 años \pm 13.17, siendo los varones ligeramente más joven que las hembras, 47.83 años \pm 17.61 y 53.37 años \pm 11.42 respectivamente.

Las características generales de la PA en estos casos con encefalopatía tampoco han sido descritas, que nosotros se-

pamos en la literatura. El antecedente de colecistopatía previa fue el dato más frecuente (54%), segundo el alcoholismo (22%) y de dolores en epigastrio (13%). En el 9% de los casos no había ningún antecedente referido al abdomen, y en 15 casos (68%), era la primera enfermedad seria que padecían, excluidas las abdominales antes señaladas.

La etiología de la PA fue probablemente la enfermedad de las vías biliares en la mitad de los casos, en menos de una cuarta parte alcohólica y otro tanto representaron las PA calificadas como idiopáticas (Tabla 6).

El cuadro clínico como ya hemos señalado no difirió en absoluto de los demás enfermos de PA sin encefalopatía. Así el dolor inicial fue más frecuente en el epigastrio (15 enfermos), con irradiación a ambos hipocondrios (8 casos). Las náuseas y los vómitos fueron muy frecuentes, 18 y 17 casos respectivamente de los 22 enfermos estudiados. El abdomen sólo mostró alguna resistencia a la palpación en 4 pacientes y sólo en tres casos encontramos verdadera defensa abdominal. Los ruidos intestinales sólo se detectaron en 8 pacientes, la cianosis en 16 y la equimosis tan sólo en 3 enfermos sin encefalopatía (Tabla 11).

Las exploraciones realizadas, no han presentado ninguna característica peculiar, presentaron un leve elevación térmica ($37.73^{\circ}\text{C} \pm 0.67$), que se mantenía en el momento del comienzo

de la encefalopatía pancreática ($37.63^{\circ}\text{C} \pm 0.56$) para normalizarse al final del curso clínico ($36.75^{\circ}\text{C} \pm 0.26$). Las cifras de tensión arterial sistólica se mantuvieron constantes y superiores a 110 mmHg en el curso de la evolución de la PA.

La amilasemia fue muy elevada al momento del ingreso, $2626.54 \text{ u.W.} \pm 1856.52$, habiéndose ya normalizado cuando comenzó la encefalopatía pancreática ($39 \text{ u.W.} \pm 25.06$) y evolucionando de forma paralela a los casos sin manifestaciones neuropsíquicas (Fig. 9). La leucocitosis inicial ($15200/\text{mm}^3 \pm 5837.88$) se elevó ligeramente, como en el grupo control, en los primeros días ($16668.18/\text{mm}^3 \pm 3774.44$) y normalizándose al final del curso de la PA. Hubo un descenso del hematocrito tanto al ingreso ($34.18\% \pm 5.49$), como al comienzo de la sintomatología neuropsíquica ($31.20\% \pm 7.05$), pero igualmente paralelo al grupo de enfermos con PA de control. La glucemia fue superior a 200 mg% al ingreso y al inicio de la encefalopatía, normalizándose posteriormente (Tablas 20 y 21) (Fig. 7, 8 y 13).

Los trastornos electrolíticos, a saber: hipocalcemia y descenso del bicarbonato y potasio plasmáticos fueron una norma más o menos general, pero de forma similar a los pacientes del grupo control con PA (Tabla 22 y Fig. 10 a 12). Como ya señalamos, sólo el bicarbonato estuvo significativamente más descendido entre los pacientes con encefalopatía, pero en una magnitud que no tiene utilidad práctica clínica para predecir que un grupo de enfermos desarrollará más frecuentemente encefalopatía que otro.

Una tercera parte de los enfermos tenían alteraciones de la repolarización en el ECG, y más de la mitad ningún tipo de alteración. Las alteraciones de la repolarización ventricular, que han sido consideradas las más características de las PA, como ya señalamos, se presentaron con la misma incidencia que en el grupo control. Tampoco estas alteraciones tuvieron un estrecho paralelismo con las alteraciones térmicas, circulatorias o electrolíticas en estos enfermos, al igual que en la serie control. (Tablas 26 y 25).

La presencia de atelectasia, derrame pleural y condensación pulmonar se presentó en 8 pacientes, en la Radiografía de tórax, de la misma forma e incidencia que en la serie A (Tabla 28). Al final del tratamiento sólo en 3 casos persistían alteraciones en la placa torácica.

En la Radiografía de abdomen, se encontró el patrón de asa centinela y colon cortado en 9 y 8 enfermos respectivamente, pero con incidencia no significativamente diferente al grupo control (Tabla 31).

La colecistografía, ECO y TAC abdominal, demostraron, como el Gastroduodenal, ser importantes herramientas diagnósticas, pero con la misma significación que entre los enfermos sin encefalopatía (Tablas 34, 37, 40 y 43).

La evolución de los enfermos con encefalopatía se resume a continuación; (Tabla 45), 15 enfermos presentaron des-

censo del hematocrito en más de 5 puntos, 11 leucocitosis superior a 15000 pro mm^3 , 15 hiperglucemia superior a 200 mg%, 10 descenso del bicarbonato plasmático más de 20 mEq/l, 10 hipocalcemia inferior a 7 mg% y 9 pacientes hipopotasemia inferior a 3 mEq/l. Como puede apreciarse más de una tercera parte de los casos presentaron alteraciones analíticas de las que hemos considerado graves, pero las diferencias no fueron significativas para una $p > 0.3$, respecto a los restantes pacientes con PA. (Fig. 35).

Shock se presentó en 4 casos, masa inflamatoria pancreática en otros 4 pacientes e íleo duodenal mayor de una semana en otros 4 enfermos, esta incidencia de graves complicaciones evolutivas, fue paralela a la serie control ($p > 0.3$) (Fig. 36).

La gravedad final media fue de 11.68 ± 11.49 , con una distribución de 6 casos leves, 7 moderados y 9 graves, sin diferencias respecto a los controles, (Tabla 48 trip. y Fig. 25).

Los dos enfermos que fallecieron con encefalopatía y en quienes se practicó la necropsia se demostró una pancreatitis idiopática con shock endotóxico en un caso y una pancreatitis biliar, hemorrágica y abscesificada en el otro. En ninguno de estos enfermos se encontraron signos de desmielinización cerebral, focos hemorrágicos y ningún otro tipo de hallazgo específico en el examen histológico del sistema nervioso central, si bien, conviene señalar, que ambos pacientes fallecieron tras la resolución de su cuadro de encefalopatía pancreática.

El cuadro clínico de la encefalopatía pancreática se caracterizó por un predominio de los síntomas psíquicos sobre los neurológicos. Comenzaron precozmente en el curso de las PA, entre las 48 y 96 horas del ingreso de los enfermos. Habitualmente comenzaron en la noche con agitación psicomotora severa. Alucinaciones de uno u otro tipo se presentaron en once enfermos (50%). En general, las alucinaciones se refirieron a la representación de familiares ya fallecidos con los que mantenían conversaciones y que se les representaban como en un marco en la pared enfrente de sus camas. Otras alucinaciones tuvieron un contenido religioso o sexual. El cuadro onírico no persistió en ningún caso más de 72 horas y cedió fácilmente con diazepam oral. Nueve de nuestros enfermos presentaron algún grado de alteración del estado de conciencia, en seis de ellos obnubilación ligera, en dos estupor y en el restante coma grado II, en todos ellos no se encontraron signos de focalidad neurológica. Uno de nuestros enfermos presentó crisis comiciales. En todos el examen de fondo de ojo fue normal, el signo de Babinski se presentó bilateralmente en 3 pacientes y en dos hiperreflexia tendinosa. Como puede comprobarse, el cuadro clínico de nuestros pacientes es similar al descrito por otros autores como ya referíamos al principio de esta segunda parte de la discusión (Tabla 52; Fig. 29).

La evolución de la encefalopatía pancreática fue rápida, la máxima expresividad clínica se encontró el quinto día de la evolución y haber desaparecido todo rastro de alteración

Fig. 28 CURSO ENCEFALOPATIA

Intensidad síntomas

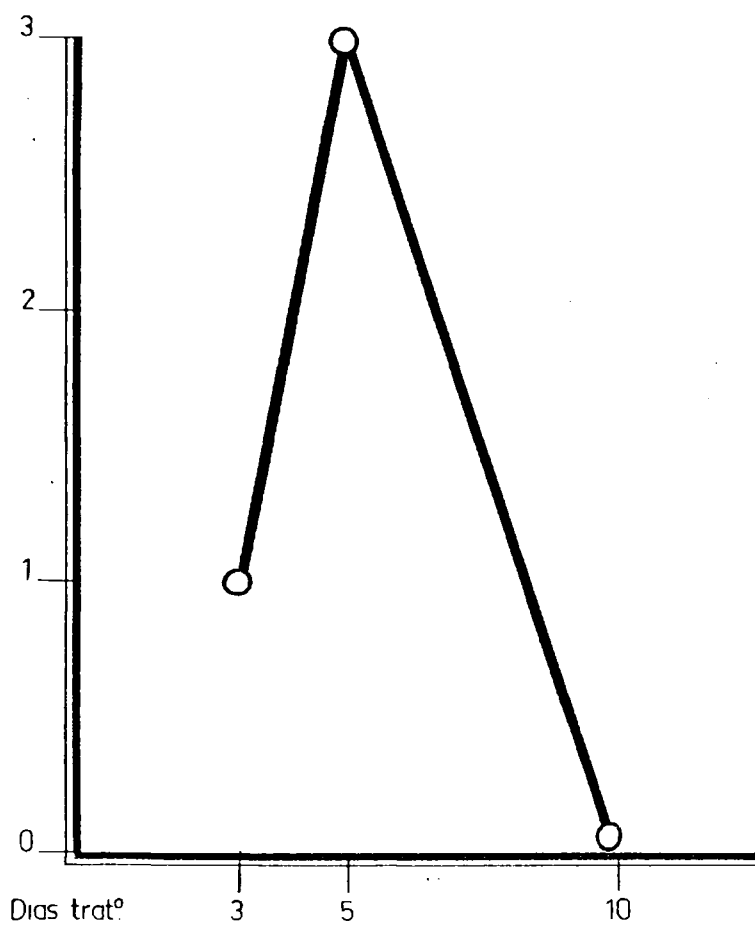
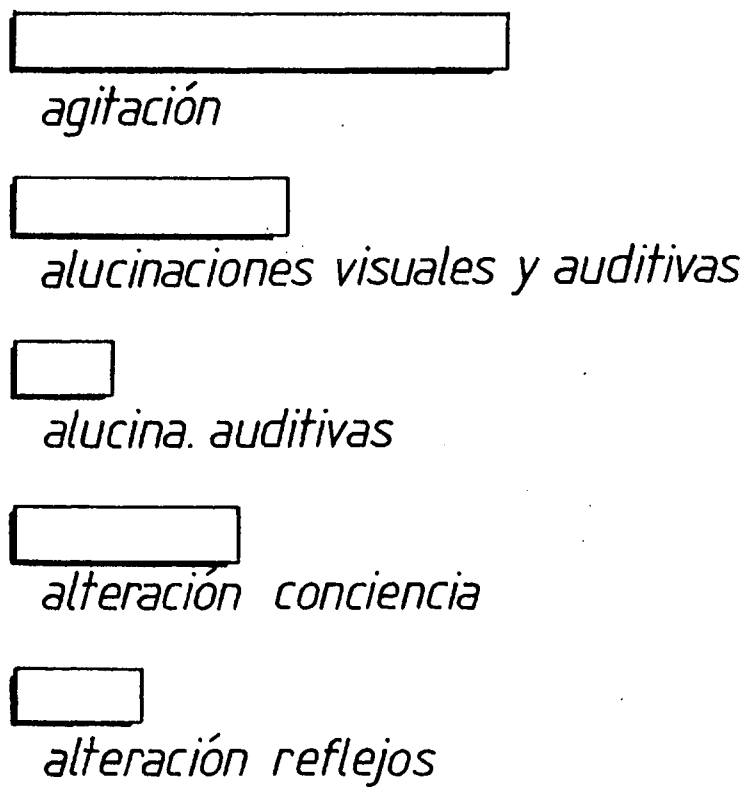


Fig. 29 SINTOMAS ENCEFALOPATIA



0 20 40 60 80 100 % casos

neuropsíquica antes del décimo día de evolución. (Fig. 28).

El electroencefalograma, fue patológico en todos los enfermos con encefalopatía pancreática (Tabla 53). Ocho fueron interpretados como afectación cerebral difusa, once como disfunción de las estructuras centroencefálicas y en tres casos se objetivó focalidad derecha. Cuando el cuadro clínico cedió, se repitió un nuevo EEG, que se había normalizados en la totalidad de los enfermos. No hemos encontrado datos en la literatura revisado sobre la evolución del EEG, aunque sí en algún enfermo aislado como los de Brion (47), Bunao (49), Colmant (70), Deleuze (84), Edelman (102), Feurle (121), Kirsch (204) y Plum (277) se recogen alteraciones inespecíficas en el trazado electroencefalográfico en el curso de la encefalopatía, pero no su evolución.

Nosotros no podemos aportar ningún dato del patrón anatomopatológico de la encefalopatía pancreática, puesto que nuestros dos enfermos fallecidos no tenían alteraciones significativas en el encéfalo demostrables en el examen necrópsico. No obstante, si conviene recordar, que Rothemich (297) encontró petequias difusas, pequeños focos de desmielinización y de hemorragias perivasculares. Estos hallazgos también son descritos por Vogel (367, 368, 369). Bertrand (31) encuentra placas de encefalomalacia, que llegan a formar un verdadero pseudotumor cerebral en el caso de Sharf (328). Johnson (193) describe un caso con embolismo graso cerebral y se extiende en consideracio-

nes sobre la dificultad de demostrar este hallazgo si el examen necrópsico no se realiza en las primeras doce horas del fallecimiento.

B.- Patogenia y diagnóstico de la encefalopatía pancreática.

En la literatura no se encuentran apenas series de enfermos con encefalopatía pancreática, esto probablemente es lo que lleva a multitud de interpretaciones patogénicas de la misma, en general, basadas en los hallazgos espectaculares aislados en la necropsia de algún enfermo. Así, Rothermich (295), discute el papel directo de los enzimas pancreáticos, pero también se plantea la existencia de un mecanismo indirecto de avitaminosis secundaria a la pancreatitis, dando a esta avitaminosis un papel preponderante. Vogel (367,368,369), señala el papel de la lipasa, encuentra desmielinización central en un enfermo y reproduce unas lesiones similares en el conejo, mediante la administración parenteral de lipasa. Bertrand (31) y Delarue (83) mantienen un mecanismo anóxico. Poilleux (278), Gauthier (133) y Brion (46,47), obtienen buenos resultados en el tratamiento con antitripsicos, lo que les lleva a resaltar el posible papel de los fermentos proteolíticos pancreáticos en la génesis de la encefalopatía. Determinaron amilasa en LCR sin obtener resultados positivos. Bunao (49), Sharf (327), Erskine (115), y Stover (344), relacionan la gravedad del cuadro de PA con la presencia de encefalopatía. Johnson (193), encuentra embolismo graso cerebral en el único caso que estudia.

Las series generales (16,68,85,139,184,229,269,322,332,357) valoran los trastornos circulatorios, hidroelectrolíticos, la hipertermia, la abstinencia alcohólica, la edad, etc., como los factores patogénicos de la encefalopatía.

Al diseñar nuestro estudio y siguiendo los consejos del Prof. R.V. Estrada, nos planteamos que el descarrilamiento enzimático en las pancreatitis agudas y las alteraciones circulatorias son probablemente los hechos más llamativos de su evolución, además de los más definitorios. Con esta idea y apoyándose en los datos anatomopatológicos de Rothermich (297), en los que las lesiones tienen distribución perivascular y el común denominador de la desmielinización, también demostrada por Vogel (367) y la relación con la lipasa, también estudiada por este autor (368,369), nos resultó muy atractiva la hipótesis de trabajo de que la lipasa podría ser la causante en la clínica humana, como en el animal de experimentación de la encefalopatía pancreática.

En base a esta hipótesis de trabajo, la lipasa debería estar aumentada en el sistema nervioso central y poder detectarse en el LCR de nuestros enfermos, pero carecíamos de otros argumentos de apoyo, puesto que la determinación de lipasa en LCR no se había realizado, que nosotros pudieramos encontrar, por ningún autor hasta la actualidad. Por ello, comenzamos determinar lipasa en LCR, pero sin desprestigiar otros enzimas, aunque pronto pudimos comprobar, que la amilasa y tripsina resultaron indetec-

tables en el LCR, como ya comentaron otros autores (278,133,46). Por ello abandonamos la determinación de otros enzimas diferentes de la lipasa en el LCR.

La determinación de lipasa en LCR planteó una serie de problemas. Por un lado, al no haber sido realizada sistemáticamente, carecíamos de un patrón de valores normales, para los que seleccionamos un grupo de enfermos al azar, sin patología abdominal ni psicosis y en los que fuera necesario la realización de punción lumbar; con este grupo control (serie C de nuestro estudio), teníamos un patrón de valores medios normales de lipasa en LCR. De otro lado, también era preciso conocer la cifra media de lipasa en LCR en los restantes enfermos con PA, pero que no tuvieran encefalopatía, que constituyen la serie A. Y, por último, el onirismo y agitación de la encefalopatía pancreática recordaba a muchos autores al delirium tremens, con esta idea, seleccionamos un grupo de 12 pacientes con delirium tremens y sin enfermedad abdominal (serie D de nuestra Tesis).

Los hallazgos obtenidos en plasma no difirieron de los esperados. La cifra media de lipasa en sangre fue de 236.44 ± 116.45 u.I. de lipasa / cc en la serie A, de 250.04 ± 91.37 u.I. de lipasa / cc en la serie B (enfermos con encefalopatía pancreática), de 35.88 ± 13.65 u.I. de lipasa / cc en la serie C y de 120.00 ± 76.87 u.I. de lipasa / cc en la serie D (tabla 61). Los pacientes de las series A y B, que padecían de PA, presentaron como cabía esperar cifras significativamente más

altas que los otros dos grupos ($p < 0.001$) (Tablas 81 a 84). Sin embargo, el nivel de lipasa en sangre no fue significativamente distinto entre las dos series de PA, con o sin encefalopatía, tanto al ingreso como al final de la encefalopatía, $p > 0.3$ y $p > 0.5$, respectivamente (Tabla 81) (Fig. 30).

La determinación de lipasa en LCR, nos permitió obtener unos resultados sorprendentemente sugerentes e inéditos. Los enfermos con PA sin encefalopatía (serie A) presentaron una media en LCR de 57.37 u.I. de lipasa / cc, estas cifras no diferían estadísticamente del grupo control (serie C), 40.96 ± 9.0 u.I. de lipasa / cc ($p > 0.1$), ni de los pacientes con delirium tremens (serie D) 39.75 ± 10.73 u.I. de lipasa / cc ($p > 0.05$). (Tablas 66 y 84). Frente a estos datos, la cifra media de lipasa en LCR en los enfermos con PA y encefalopatía pancreática fue de 130.18 ± 60.52 u.I. de lipasa / cc. La diferencia de la lipasa en LCR de los enfermos con encefalopatía fue muy significativa frente a los restantes casos de PA ($p < 0.001$), el grupo control ($p < 0.001$) y los enfermos con delirium tremens ($p < 0.001$). (Tablas 66 y 80 y 84). (Fig 31).

La elevación de la lipasa en LCR en los enfermos con encefalopatía pancreática, es clara, notoria y estadísticamente significativa. Esto permite afirmar sin duda, que la elevación de lipasa en el LCR, es un eslabón constante en la patogenia del cuadro neuropsíquico específico del curso de las PA, y, a su vez, un método diagnóstico clínico asequible y seguro para la tipifi-

Fig. 30 LIPASA EN SANGRE Y EN L.C.R.

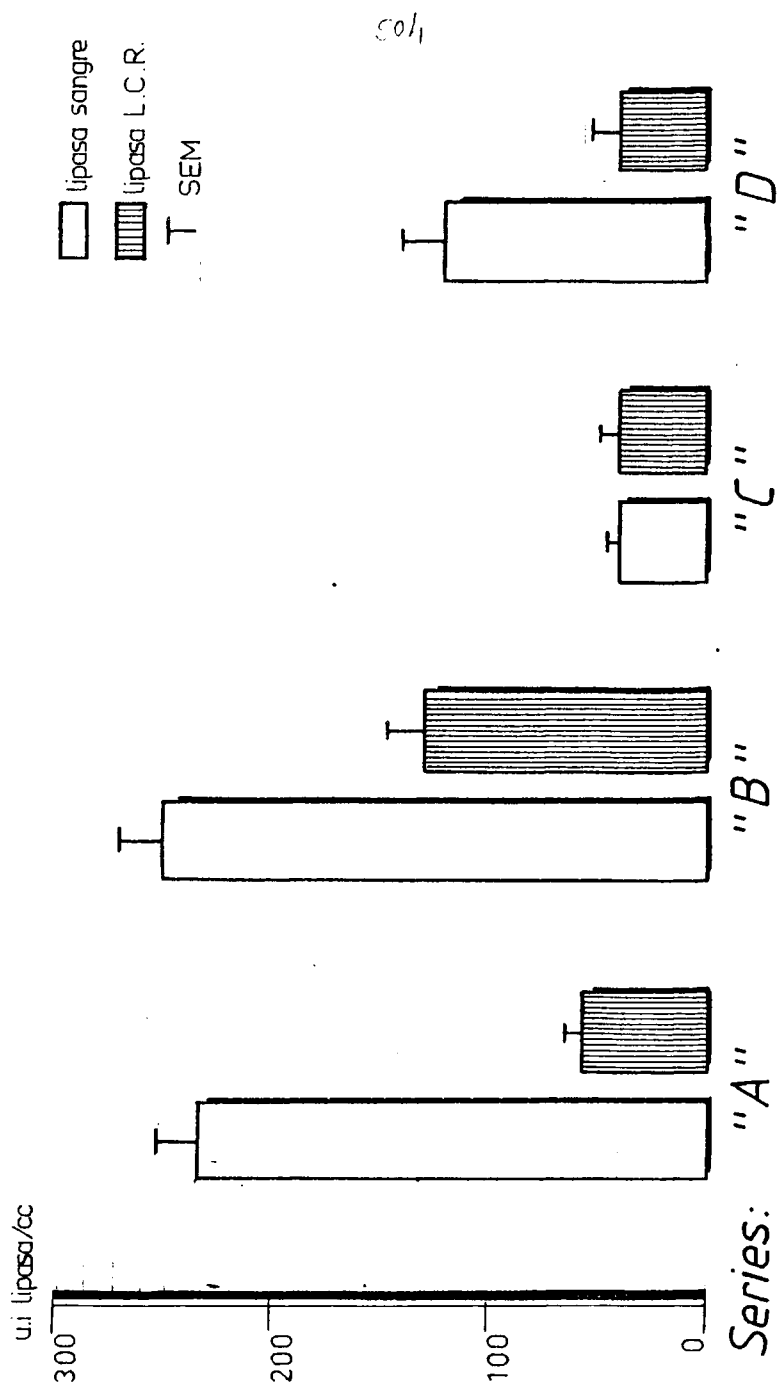
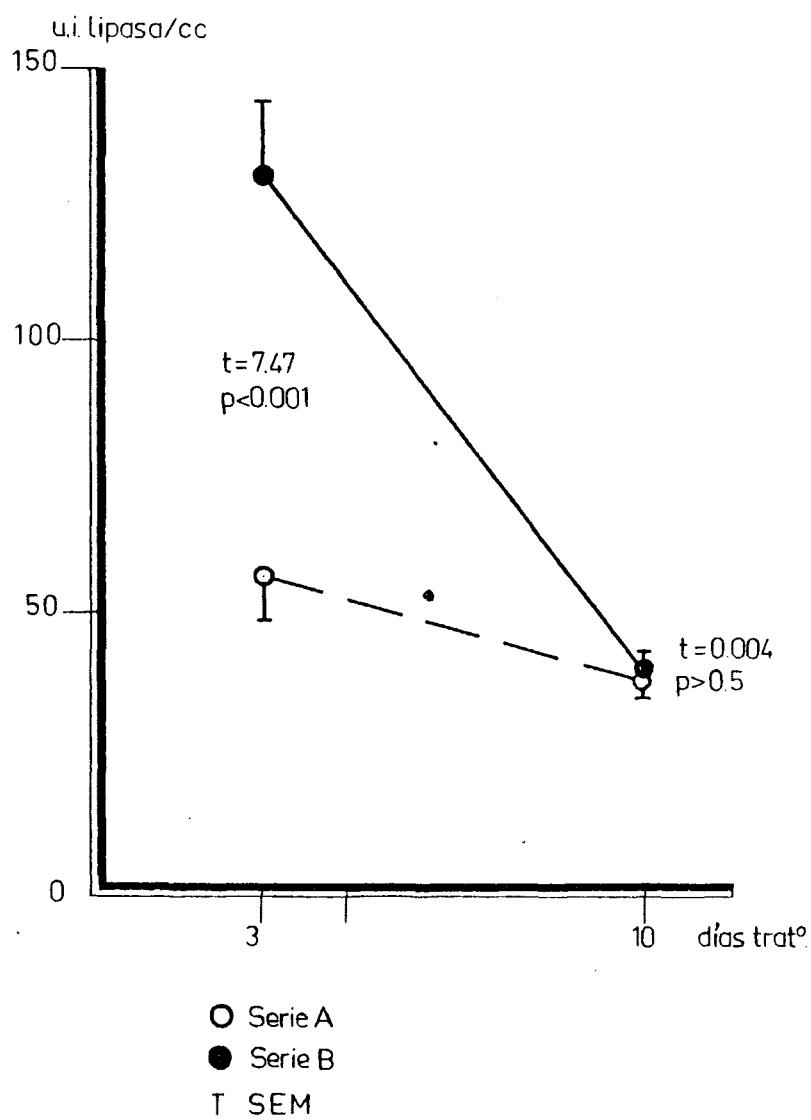


Fig. 31 EVOLUCIÓN LIPASA L.C.R.



cación y diagnóstico diferencial de la misma.

El problema consiste en explicar cuál es el papel real de la lipasa en la patogenia de la encefalopatía. Siguiendo a Vogel (367,368,369), elevaciones importantes de lipasa en sangre podrían corresponderse con aumentos importantes en LCR con capacidad lesional. En base a esta teoría, la elevación de la tasa de lipasa en el encéfalo podría ser secundaria a dos circunstancias, un incremento de la lipasa en sangre se seguiría de una elevación paralela en LCR, o bien, que en el curso de algunas PA coexistiera un factor que alterara la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y facilitara la penetración de lipasa en el encéfalo, siendo esta circunstancia, en último lugar, el factor etiopatogénico de la encefalopatía.

Con este propósito valoramos la relación de las cifras de lipasa en suero y LCR, mediante el test de la "r" de Pearson, en las series de enfermos estudiados. La relación lineal no fue significativa en ningún caso (Tabla 70).

Por otra parte, las alteraciones circulatorias, electro-líticas, las infecciones, la hiperglucemia, etc, son las circunstancias que habitualmente más alteran la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Todos estos parámetros se han estudiado en nuestros enfermos con encefalopatía y se han comparado con los restantes enfermos de PA, que también presentaron cifras elevadas de lipasa en sangre. Las alteraciones circulatorias,

de la temperatura corporal, los parámetros analíticos y las complicaciones graves, como shock, infecciones, abscesos, etc., no han sido diferentes en ningún caso entre los dos grupos de enfermos. (veáse primera parte de la discusión).

Estos estudios, aunque se nos puede escapar algún otro factor, parece que sugieren que no existe relación entre las cifras de lipasa en sangre y LCR, y también, que las alteraciones que pudieran alterar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y, por ende, el paso de lipasa al encéfalo, no son diferentes entre los enfermos con PA, tengan o no encefalopatía pancreática.

Por otra parte, es difícil aceptar un papel lesivo directo de la lipasa, al menos en todos los casos. La lipasa estaría relacionada con desmielinización, como está descrito en la literatura, pero la recuperación del cuadro clínico en menos de 10 días invalida esta hipótesis para nuestros enfermos. Abunda en ello que no hemos podido demostrar focos de desmielinización en los dos casos en que se realizó estudio necrópsico.

La falta de relación de la encefalopatía con ninguna de las alteraciones consideradas como clásicas en la PA, como ya hemos demostrado y la improbabilidad de un paso directo de la sangre al sistema nervioso, según los datos antes comentados, sugiere, que la encefalopatía aparece de una forma fortuita en la evolución de las PA. En este sentido, nos parece de gran

interés la descripción de Johnson y Tong (193). La demostración de embolismo graso en el cerebro es un hecho fortuito, que conoce su origen en la necrosis grasa abdominal peripancreática, que es un hecho conocido en el curso de las PA y que puede manifestarse como tromboembolismo graso de localización caprichosa (269). En cualquier caso, el tromboembolismo graso sólo está en dependencia de la pancreatitis en sí misma y no depende de ninguna otra alteración para que su aparición tenga lugar, de forma más o menos "esporádica".

La aparición brusca y precoz de la encefalopatía, en el momento de máxima necrosis grasa coincidiendo con la mayor quemadura abdominal, la ausencia de relación con otras alteraciones del curso de las PA y su recuperación precoz encajarían bien con la posibilidad de un tromboembolismo graso como factor causante de la encefalopatía.

No obstante, también hemos demostrado el importante incremento de lipasa en el LCR de los enfermos con encefalopatía. Este hecho debería relacionarse con la hipótesis del tromboembolismo grasoso cerebral. Como ya precisamos en la metodología, nuestro método determina la actividad de lipasa, pero no puede precisar si esta actividad enzimática se debe al aumento del enzima pancreático o si este incremento se debe a isolipasa de otro origen. Esto nos llevó a aceptar que podíamos afirmar la elevación de la actividad biológica de lipasa en el LCR de los enfermos con encefalopatía, pero no podíamos paralelamente afir-

mar que el aumento de actividad se debía a lipasa de origen pancreático.

Con esta idea, diseñamos la parte final de nuestra Tesis. Era preciso demostrar que la elevación de lipasa en el LCR de los enfermos con encefalopatía era lipasa pancreática o no. Se determinó la isolipasa pancreática verdadera en sangre y LCR en nuestros enfermos con PA, con y sin encefalopatía, y en los del grupo control, mediante la cromatografía de columna, descrito en nuestro capítulo de metodología. Los enfermos con PA sin encefalopatía mostraron un nivel de lipasa pancreática verdadera en sangre (isolipasa pancreática) de 231.94 ± 75.32 u.I. isolipasa/cc, frente a 214.58 ± 65.50 de los enfermos con encefalopatía, la diferencia no fue significativa ($p > 0.3$). La isolipasa en el suero del grupo control fue de 15.00 ± 9.61 u.I. de isolipasa/cc, que es significativamente menor a los dos grupos con PA ($p < 0.001$). Estos datos demuestran que la elevación de la lipasemia en los enfermos con PA se debe al incremento de la tasa de lipasa pancreática en el suero de estos enfermos. Sin embargo, la isolipasa en LCR fue indetectable con la cromatografía de columna en las tres series de enfermos estudiados. Estos datos demuestran que el incremento de lipasa en el LCR no se debe a la lipasa de origen pancreático. (Tablas 71, 72, 73 y 74) (Fig. 33, 34).

Por otra parte la mejoría de los síntomas de la encefalopatía coincidió con la disminución de la tasa de lipasa

510

Fig. 33 ISOLIPASA SANGRE

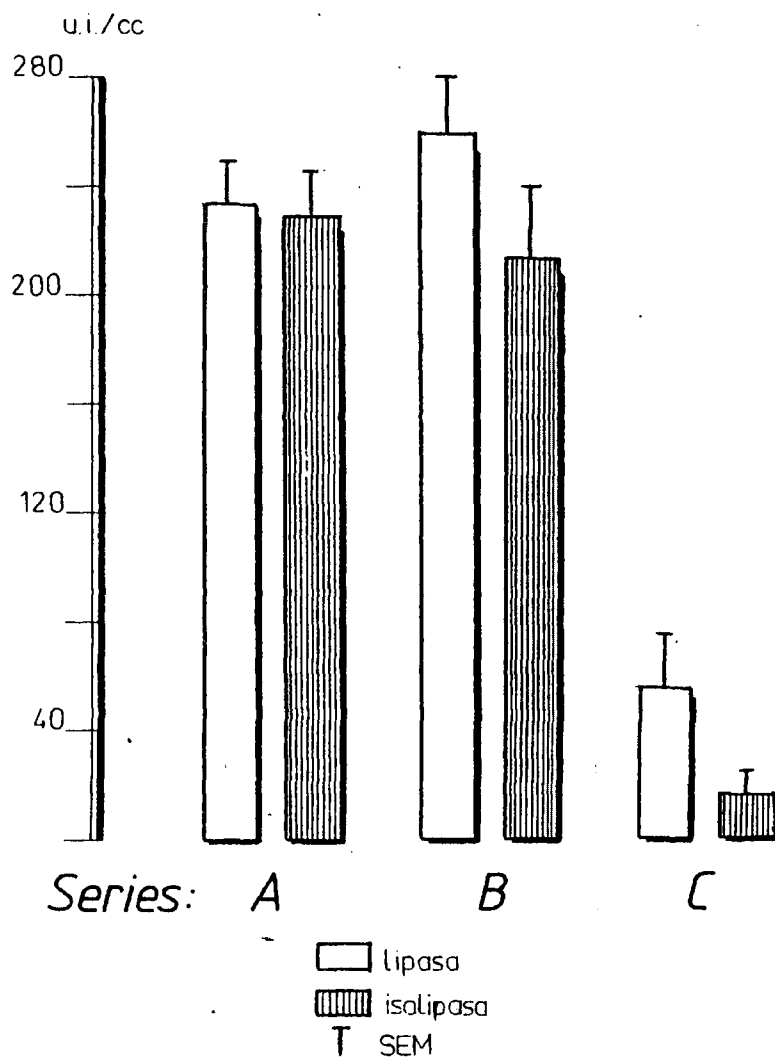
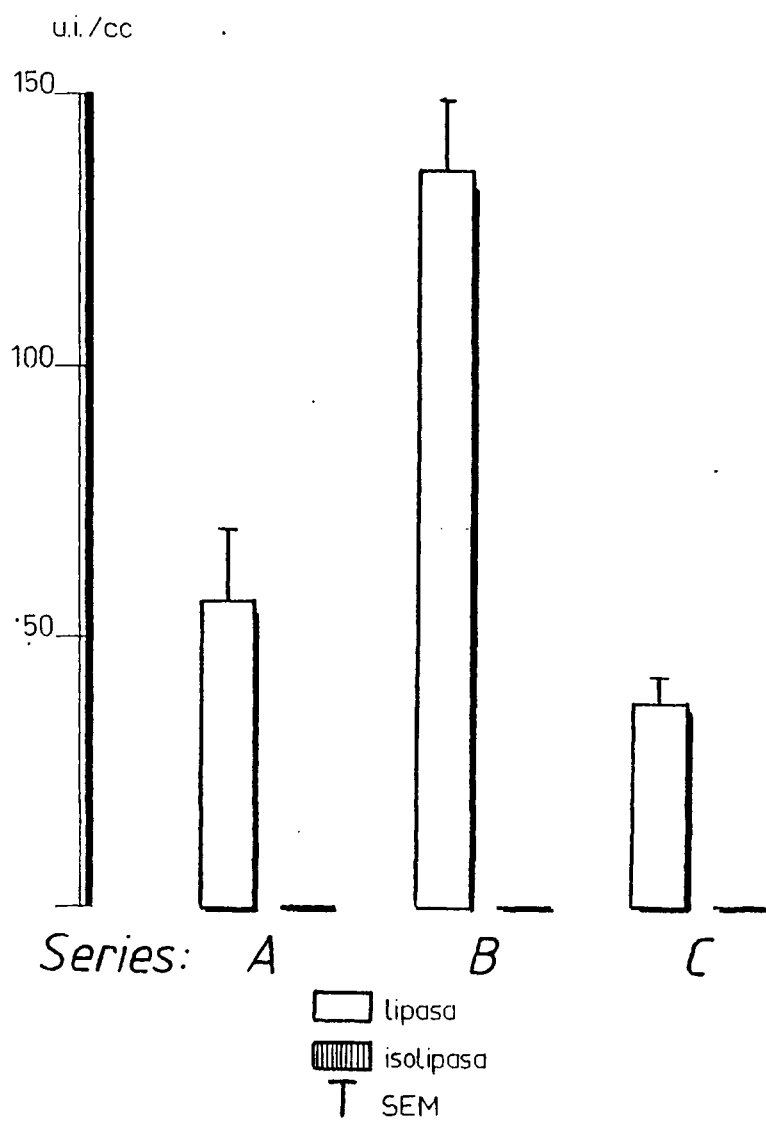


Fig. 34 ISOLIPASA EN L.C.R.



en LCR (Fig. 31). En el momento de la curación de la encefalopatía pancreática las cifras de lipasa en el LCR de los enfermos con encefalopatía (38.18 ± 11.25 u.I. lipasa/cc), no fueron diferentes del grupo control, ni de los restantes enfermos con PA sin encefalopatía ($p > 0.5$) (Tabla 81).

Tratar de explicar estos hechos supone aventurar una nueva hipótesis patogénica para la encefalopatía pancreática. Clásicamente se conoce que la lipasa aparece muy aumentada en los tejidos isquémicos con embolismo graso (369). Y, partiendo de la constancia de embolismo graso demostrado en el cerebro de un enfermo con encefalopatía pancreática podríamos unir ambos datos de la siguiente forma. Es descarrilamiento enzimático propio de la PA, provoca necrosis grasa peripancreática, que posibilita la presencia de embolismo graso en cualquier territorio (necrosis ósea, tromboembolismo pulmonar, tromboembolismo cerebral, etc.). El embolismo graso en el encéfalo va a seguirse de liberación de isolipasas tisulares, produciendo un incremento de su actividad biológica en el LCR, que por estar fuera de la circulación general va a ser más fácilmente demostrable.

En contra está, sin embargo, que nosotros no hemos demostrado dicho embolismo cerebral en nuestros dos casos con necropsia. En este sentido, está señalado (193), que sólo es posible demostrar el embolismo graso en el cerebro si el examen necrópsico se realiza en las primeras doce horas de su producción, y, en nuestros casos, el estudio necrópsico fue mucho más tardío.

Esto no nos permite afirmar su existencia, pero tampoco podemos negar esta eventualidad.

En resumen, aunque como queda claro, los mecanismos etiopatogénicos permanecen sin aclararse con seguridad, la observación de nuestro estudio nos permite precisar las características siguientes de la encefalopatía pancreática:

1ª.- El cuadro clínico de la PA en estos enfermos es en todo similar a los otros enfermos con PA. Sólo cabe reseñar un marcado predominio de la encefalopatía en el sexo femenino. La encefalopatía aparece en la misma edad que aparecen la mayoría de las pancreatitis agudas en nuestro medio. El curso evolutivo, la gravedad, complicaciones y desenlace final tampoco difieren en estos enfermos respecto al grupo de enfermos de PA tomado como testigo.

2ª.- Se presentó un síndrome psiconeurológico complejo, con obnubilación, confusión, estupor y coma en algún caso, donde las alucinaciones visuales y auditivas, de predominio nocturno tienen una especial relevancia. En ocasiones aparecen crisis comiciales y alteración de los reflejos osteotendinosos. La presentación es precoz y la resolución rápida. Todos los enfermos presentaron alteraciones del trazado electroencefalográfico que se normalizaron al final de la encefalopatía, que sugieren fuertemente el restablecimiento encefálico.

3ª.- Pensamos que lo más importante de nuestro estudio

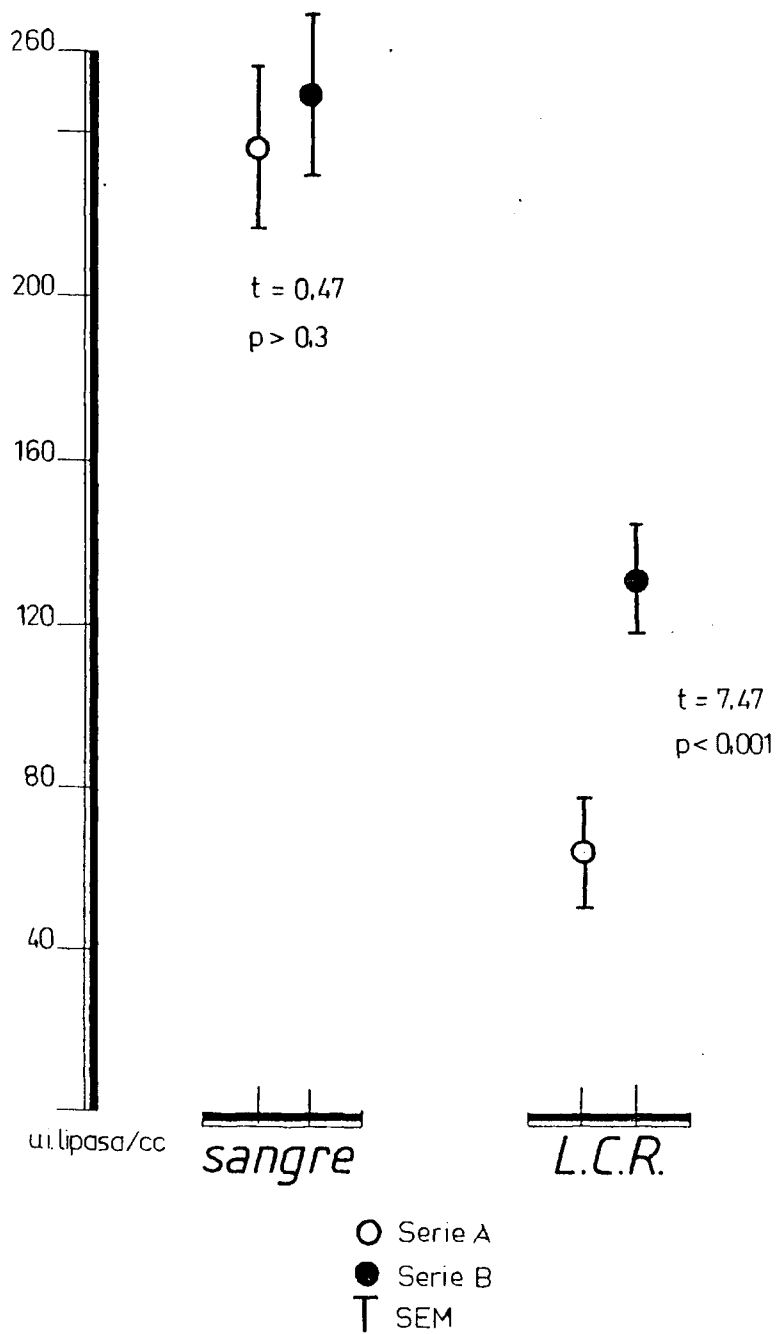
es aportar la valoración enzimática del LCR, dato inédito, pero que demuestra su valor y fiabilidad en el diagnóstico de estos casos. Nos referimos a la elevación de la actividad de lipasa en el LCR. Esta elevación es muy marcada comparada con los otros grupos de enfermos.

4ª.- No hemos demostrado relación lineal entre las tasas de lipasa en sangre y LCR, ni tampoco con las complicaciones más frecuentes de la PA.

5ª.- En nuestra serie, la presencia de encefalopatía, no ha influido en el curso y pronóstico de las pancreatitis, mejorando los enfermos en un breve período de tiempo.

6ª.- El diagnóstico cierto de encefalopatía pancreática mediante la medición de lipasa en LCR, permite excluir aquellos otros casos, hasta ahora de difícil diferenciación, como el delirium tremens, que presenta un cuadro clínico muy superponible a la encefalopatía pancreática genuina.

VALOR DIAGNOSTICO LIPASA EN L.C.R.



CAPITULO XIV.

"Conclusiones".

Con el fin de estudiar las características de la encefalopatía pancreática, efectuamos un estudio prospectivo de los enfermos de pancreatitis aguda ingresados en los últimos cinco años en el Hospital Clínico de Madrid y en la Universität Klinik Eppendorf de Hamburgo. Se estudiaron 65 enfermos de pancreatitis aguda, de los cuales 22 presentaron encefalopatía pancreática. Como controles, se utilizaron 63 pacientes de ictus, asmáticos, funcionales, etc., sin enfermedad abdominal ni psicopatía, y un grupo de 12 pacientes con delirium tremens alcohólico, que no tenían enfermedad pancreática. En total, pues, se han estudiado 140 pacientes.

De los resultados obtenidos en estos grupos de enfermos, se realizó una valoración estadística, llegando a las siguientes conclusiones:

1ª.- Se establece el criterio para el diagnóstico: (a) De la pancreatitis aguda, y (b) para la encefalopatía pancreática.

2ª.- El cuadro clínico de la encefalopatía pancreática se caracteriza por su precoz comienzo en el curso de la pancreatitis aguda, habitualmente antes del cuarto día, con agitación nocturna, obnubilación y estupor. Agitación tuvo lugar en 20 de 22 enfermos, obnubilación en 6, estupor en 2 y coma en 1 caso. Alucinaciones visuales y auditivas tuvieron lugar en 12 de los 22 pacientes. Fueron raros los signos neurológicos de focalidad; en ocasiones hubo alteraciones de los reflejos cutáneos, Babinski bilateral con exaltación de los reflejos tendinosos. Sólo un

caso presentó convulsiones. El curso clínico es fugaz y la recuperación clínica completa, salvo en dos enfermos que fallecieron. Antes del décimo día, desaparecieron todos los síntomas de encefalopatía.

3^a.— El estudio electroencefalográfico mostró sufrimiento cerebral difuso y disfunción de estructuras centroencefálicas en 19 enfermos. Los otros 3 casos tuvieron signos de irritación focal. En los pacientes de pancreatitis aguda sin encefalopatía el trazado electroencefalográfico fue normal.

4^a.— La encefalopatía pancreática fue casi tres veces más frecuente en mujeres. En la mitad de los casos, la etiología de la pancreatitis aguda fue una enfermedad de las vías biliares.

5^a.— Se estudió la severidad de la pancreatitis aguda con y sin encefalopatía pancreática. Para ello se establecieron criterios uniformes, los cuales valoran como signos graves el descenso del hematocrito por debajo del 32 %, la leucocitosis superior a 15000 por cc, hiperglucemias mayores a 200 mg%, calcemias menores a 7 mg%, disminuciones del bicarbonato a menos de 20 mEq/l e hipopotasemias inferiores a 3 mEq/l, en cuanto a datos de laboratorio. Por otro lado, desde el punto de vista clínico son signos de gravedad equimosis, shock, alteraciones pleuropulmonares (derrame, atelectasia), presencia de masa pancreática y el íleo sostenido más de siete días. Con arreglo a estos criterios, el cuadro de pancreatitis aguda se dividió en formas leves, moderadas y graves.

6^a.— Es interesante que la encefalopatía se presentó en 6 casos de pancreatitis leves, 7 moderadas y 9 graves. No hay diferencias significativas en la distribución de los tipos leves, moderados y graves de las pancreatitis agudas con o sin encefalopatía ($p > 0.3$), ni tampoco en la gravedad media de las mismas, ($p > 0.1$).

7^a.— Por lo que respecta a la mortalidad, tampoco hay diferencia entre las pancreatitis agudas con encefalopatía y sin encefalopatía ($p > 0.3$). Murieron 2 de los 22 casos con encefalopatía y 4 de los 43 que cursaron sin encefalopatía.

8^a.— Lo más importante de nuestro estudio es la investigación de la lipasemia y la determinación de lipasa en l.c.r. en la pancreatitis con y sin encefalopatía, en relación a un posible papel en la encefalopatía pancreática. La lipasa en l.c.r. está francamente aumentada: tres veces más elevada que en los enfermos de pancreatitis aguda sin encefalopatía y, lo que es muy importante, también mucho más elevada que en los enfermos del grupo control, (ictus, funcionales, etc.), y que en los casos de delirium tremens alcohólico. La $p < 0.001$, tuvo pues, clara significación estadística. Por lo tanto tiene valor diagnóstico.

9^a.— Además del indudable valor diagnóstico, la elevación de la lipasa en el l.c.r. de los enfermos con encefalopatía pancreática, plantea consideraciones patogénicas: ¿Por qué este aumento de la lipasa en l.c.r.? En este sentido, podemos aportar los siguientes datos:

(a). La lipasemia es similar en los grupos de pacientes de pancreatitis aguda, con y sin encefalopatía ($p > 0.3$); y, naturalmente, más alta que en los grupos controles ($p < 0.005$).

(b). No se ha demostrado relación lineal entre el nivel de lipasa en sangre y en l.c.r. ($p > 0.3$), en todos los grupos estudiados.

(c). La cifra de lipasa en l.c.r. de los enfermos con encefalopatía pancreática descendió rápidamente. A los diez días, dicha cifra no era significativamente distinta que la de los otros enfermos de pancreatitis aguda sin encefalopatía ($p > 0.5$). El descenso coincidió con la desaparición de las alteraciones psiconeurológicas.

Estos datos nos permiten afirmar que la lipasa es un eslabón en la patogenia de la encefalopatía pancreática, pero que su presencia en el l.c.r. no está en relación con su concentración plasmática.

10ª.- Intentando profundizar en el mecanismo patogénico de la encefalopatía pancreática, se estudió el nivel de isolipasa pancreática en la sangre y en el l.c.r. de nuestros enfermos. Los resultados de este aspecto de nuestra Tesis nos permiten concluir que:

(a). Es evidente que la isolipasa pancreática la encontramos significativamente elevada en la sangre de las pancreatitis agudas con y sin encefalopatía, respecto a los controles ($p < 0.001$),

por lo que la elevación de la lipasemia en la pancreatitis aguda debe atribuirse al incremento plasmático de la lipasa pancreática propiamente dicha.

(b). Curiosamente, no encontramos isolipasa pancreática en el l.c.r. de ninguno de los enfermos, tanto en los controles, como en los pacientes de pancreatitis aguda tuvieran o no encefalopatía. Por tanto, la lipasa pancreática no es responsable de las alteraciones neuropsíquicas.

(c). Cabe pues, admitir en principio, que la elevación de la lipasa en l.c.r. sea secundaria a su liberación local. A este respecto, se puede sugerir, que el embolismo graso cerebral u otros factores intervinieran en esta liberación y en la patogenia de la encefalopatía pancreática. Ahora bien, los dos enfermos que fallecieron con encefalopatía pancreática, no mostraron en la autopsia ningún dato sugerente de embolismo graso, necrosis tisular, desmielinización, etc.

En conclusión, no es posible en este momento tener una idea exacta de la patogenia de la encefalopatía pancreática, pero sí, como última conclusión, afirmar que hemos señalado por primera vez el aumento claro de lipasa en el l.c.r. en la encefalopatía pancreática, y que, indudablemente tiene interés en el diagnóstico y como estímulo para futuras investigaciones.

522

512 10

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- ACOSTA, J.M. y LEDESMA, C.L.: "Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis." N Engl J Med. 290:484. 1974.

- 2.- AFSCHRIFT, M.; METS, T. y VERDONK, G.: " Ultrasonography of the pancreas." Lancet. 8056:149. 1978.

- 3.- ALJAMA, P.; PEREZ CANO, R.; RODRIGUEZ PIÑERO, J.: " Alteraciones de los lípidos plasmáticos en la insuficiencia renal crónica." Rev Clin Esp. 147:577. 1977.

- 4.- ALLAN, B.J.; TOURNUT, R. y WHITE, T.T.: "Intraductal activation of human pancreatic zymogens." New Eng J Med 288:266. 1973.

- 5.- AMMANN, R.: "Acute pancreatitis." Bockus H. L. (ed), Gastroenterology Vol. 3, cap. 137, p. 1020. Sanders. Philadelphia. 1976.

- 6.- ANDERSEN, B. N.; HANCKE, S.; NIELSEN, S. A. D. y SCHMIDT, D.: "The diagnosis of pancreatic cyst by ERCP and ultrasonic scanning." Ann Surg. 185:286. 1977.

- 7.- ANDERSON, M.C.; NEEDLEMAN, S.B. y GRAMATICA, L.: "Further inquiry into the pathogenesis of acute pancreatitis." Arch Surg. 99:185. 1969.

- 8.- ANDERSON, M.C. y SCHILLER, W.R.: "Microcirculatory dynamics in the normal and inflamed pancreas." Amer J Surg. 115:118. 1968.
- 9.- ANDERSON, M.C.; SCHOENFELD, F.B.; IAMS, W.B. y SUWA, M.: "Management of acute pancreatitis." Surg Clin N Amer. 47:127. 1967.
- 10.- ARGENT, B.E.; CASE, R.M. y SCRATCHERD, T.: "Stimulation of amylase secretion from the perfused cat pancreas by potassium and other alkali metal ions." Journal of Physiology. 216:611. 1971.
- 11.- ARGENT, B.E.; CASE, R.M. y SCRATCHERD, T.: "Amylase secretion by the perfused cat pancreas in relation to the secretion of calcium and other electrolytes and as influenced by the external ionic environment." Journal of Physiology. 230:575. 1973.
- 12.- ARGENT, B.E.; SMITH, R.K. y CASE, R.M.: "The distribution and bivalent-cation stimulated adenosine triphosphate hydrolysis and calcium accumulation in subcellular fractions of rat pancreas." Biochemical Society Transactions. 3:713. 1975.
- 13.- ARNOLD, F.; DOYLE, P.J. y BELL, G.: "Acute pancreatitis in a patient treated with cimetidine." Lancet. 1:382. 1978.

- 14.- AUBERT, P.; LAINEE, J.; DURON, F. y REBOUL, M.: " L'Encephalopathie pancreatique (difficulté et interet du diagnostic a propos de trois observations)." Rev Fr Gastro-Enterol. (Fre). 103:7. 1974.

- 15.- BALCELLS, A.: "La clínica y el laboratorio." VIII Edicion. Editorial Marin S.A. Barcelona. 1972.

- 16.- BANG, H.O.: "A simple method for determination of lipase (estearase) in pancreatic juice." Scand J Clin Lab Invest. 17:25. 1965.

- 17.- BANKS, P.A. y JANOWITZ, H.D.: "Some metabolic aspects of exocrine pancreatic disease." Gastroenterology. 56:601. 1969.

- 18.- BANKS, P.A.: "Acute pancreatitis." Gastroenterology. 63:382. 1971.

- 19.- BANK, S.; MARKS, I.N. y BARBEZAT, G.O.: "Treatment of acute pancreatitis and chronic." Drugs. 13:373. 1977.

- 20.- BARBOSA, J.L.: "Radiología convencional del páncreas." GASTRUM: Fisiopatología pancreática, 71, 1979.

- 21.- BARLOW, T.E.; GREENWELL, J.R.; HARPER, A.A. y SCRATCHERD, T.: "The influence of the splanchnic nerves on the external

secretion, blood flow and electrical conductance of the cat pancreas." Journal of Physiology. 236:421. 1974.

22.- BARROWMAN, J.A. y MAYSTON, P.D.: "The trophic influence of cholecystokinin on the rat pancreas." Journal of Physiology. 238:73. 1974.

23.- BART, J.M.; BALMES, J.L. y ALQUIER, Y.: "Pancreatic Encephalopathy 1 case report." Arch Fr Mal App Dig. 58(6):41. 1969.

24.- BARTOLOME, J.; GARNACHO, A. y FRISON, J.C.: "Alteraciones electrocardiográficas en la pancreatitis aguda." Rev Esp Enf Ap Digest. 49:539. 1977.

25.- BAUM, S. y ATHANASOULIS, C.A.: "Angiography of the pancreas." Bockus H.L. (ed), Gastroenterology, Vol.3, cap 134, p 987, W.B. Saunders Co, Philadelphia. 1976.

26.- BENOS, J.: "Funktionspsychosen und neurologische Ausfälle bei Pankreatitis." Med Klin.(Ger). 69:1185. 1974.

27.- BENOS, J.: "Psicosis funcionales en las pancreatitis." Med Klin. 171:27. 1975.

28.- BERENSON, J.E.; SPITZ, H.B. y FELSON, B.: "The abdominal fat necrosis sign." Radiology. 100:567. 1971.

- 29.- BERK, R.N.: "Diagnostic imaging procedures in gastroenterology." Cecil Textbooks of Medicine, Beeson, P.B.; McDermott, W. y Wyngaarden, J.B. (eds), Philadelphia, W.B. Saunders Co. p. 1464. 1979.
- 30.- BERNARD, A.: "Nuevos conocimientos sobre la fisiopatología y el tratamiento de la pancreatitis aguda." Triangulo. 7:170. 1966.
- 31.- BERTRAND, I.; CERBONNET, G. y GODET-GUILLAIN, J.: "Contribution a l'étude des encephalopathies d'origine pancreatique." Rev Neurol. 98:425. 1958.
- 32.- BILBAO, M.K.; DOTTER, C.T. y LEE, T.G.: "Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)." Gastroenterology. 70:314. 1976.
- 33.- BLAIR, E.L.; BROWN, J.C.; HARPER, A.A. y SCRATCHERD, T.: "A gastric phase of pancreatic secretion." Journal of Physiology. 184:812. 1966.
- 34.- BLAISDELL, F.W. y SCHLOBOHM, R.M.: "The respiratory distress syndrome: a review." Surgery. 74:251. 1973.
- 35.- BLISS, W.R.: "Localization of referred pancreatic pain induced by electric stimulation." Gastroenterology. 16:317. 1950.

- 36.- BLOW, D.M. y STEITZ, T.A.: "The structure of chymotrypsin."
The Enzymes (ed) Boyer P. p 185. New York and London:
Academic Press. 1971.
- 37.- BOCKUS, H.L.; KALSER, M.H. y ROTH, J.L.A.: "Clinical
features of acute inflammation of the pancreas." Arch
Intern Med. 48:1. 1955.
- 38.- BOCKUS, H.L.: "Acute inflammation of the pancreas."
Gastroenterology. 34:467. 1958.
- 39.- BODEN, H.; JORDAL, K.; LUND, F. y ZACHARINE, F.: "Prophy-
lactic and curative action of trasylol in pancreatitis. A
double blind trial." Scand J Gastroenterol. 4:291. 1967.
- 40.- BOLOOKI, H. y GLIEDMAN, M.L.: "Peritoneal dialysis in
treatment of acute pancreatitis." Surgery. 64:466. 1968.
- 41.- BRADLEY, E.L. III. y CLEMENTS, J.L.Jr.: "Implications of
diagnostic ultrasound in the surgical management of
pancreatic pseudocysts." Am J Surg. 127:163. 1974.
- 42.- BRADLEY, E.L. y CLEMENTS, L.J.: "Spontaneous resolution of
pancreatic pseudocysts (implications for timing of operative
intervention)." Am J Surg. 129:23. 1975.

- 43.- BRANDBORG, L.L.: "Acute pancreatitis." Sleisenger, M.H. y Fordtran, J.S.; Gastrointestinal disease, cap. 92, p 1158, W. B. Saunders Co., Philadelphia. 1973.
- 44.- BRANDBORG, L.L.: The pancreas, pag 1388, in "Gastrointestinal Disease", Sleisenger, M.H. and Fordtran, J.S. (eds). W.B. Saunder Co, Philadelphia. 1978.
- 45.- BRASCHO, D.J.; REYNOLDS, N. y ZARCA, A.: "Radiographic, -colon cut-off sign- in acute pancreatitis." Radiology. 79:763. 1962.
- 46.- BRION, S.; AILLET, J.; GRAVELEAUX, J. y LÉONARDON, N.: "Encephalopathie pancreatique probable guérie par les antetrypsiques." Rev Neurol. 116:691. 1968.
- 47.- BRION, S.; AILLET, J. y LÉONARDON, N.: "Encephalopathie pancreatique probable guérie par les antitrypsiques." Press Med. 79:9. 1968.
- 48.- BROOKS FB (ed).: "Diseases of the exocrine pancreas." W.B. Saunders Co. Philadelphia. 1980.
- 49.- BUNAO, R.N. y MEYER, K.K.: "Pancreatitis with encephalomalacia and ascitis." Amer j Gastroenterol. 55:145. 1971.

- 50.- CAMERON, J.L.; CAPUZEL, D.M.; ZUIDEMA, G.D. y MARGOLIS, S.:
"Acute pancreatitis with hyperlipidemia." Am J Med.
56:482. 1974.
- 51.- CAPNER, P.; LENDRUM, R.; JEFFRIES, D.J. y WALKER, G.: "Viral
antibody studies in pancreatic disease." Gut. 16:866. 1975.
- 52.- CARAWAY, T.W.: "A stable starch for the determination of
amylasa in serum and other body fluids." Am J Chin Path.
39:97. 1959.
- 53.- CARO, L. y PALADE, G.E.: "Acute pancreatitis." J Cell
Biol. 20:473. 1964.
- 54.- CASANOVA, J.: "ERCP: Interpretación radiológica." Gastrum,
Fisiopatología pancreática, 93. 1979.
- 55.- CASE, R.M.; HARPER, A.A. y SCRATCHERD, T.: "Water and
electrolyte secretion by the perfused pancreas of the cat."
Journal of Physiology. 196:133. 1968.
- 56.- CASE, R.M.; SCRATCHERD, T. y WYNNE, R.D.: "The origin and
secretion of pancreatic juice bicarbonate." J Physiol.
210:1. 1970.
- 57.- CASE, R.M. y CLAUSEN, F.: "The relationship between calcium
exchange an enzyme secretion in the isolated rat pancreas."

J Physiol. 92:143. 1973.

- 58.- CASE, R.M. y SCRATCHERD, T.: "The secretion of alkali metal ions by the perfused cat pancreas as influenced by the composition and osmolality of the external environment and by inhibitors of metabolism and Na^+ , K-AT Pase activity." Journal of Physiology. 242:415. 1974.
- 59.- CASE, R.M.: "Synthesis, intracellular transport and discharge of exportable proteins in the pancreatic acinar cell and other cells." Biological Reviews. 53:211. 1978.
- 60.- CECCARELLI, B.; CLEMENTE, F. y MELDOLESI, J.: "Secretion of calcium in pancreatic juice." Journal of Physiology. 245:617. 1975.
- 61.- CEREZO MORALES, S. y ASENSIO PEINADO, C.: "Alteraciones de los hidratos de carbono y de los lípidos en la uremia." Rev Clin Esp. 148:13. 1978.
- 62.- CITRON, B.B.; HALPERN, M. y MC CARRON, M.: "Necrotizing anginitis associated with drug abuse." New Engl J Med. 283:1003. 1970.
- 63.- CLARK, D.G.; HARPER, A.A.; SANKEY, A.M. y SCRATCHERD, T.: "The electrical properties of the resting and secreting pancreas." Journal of Physiology. 189:247. 1967.

- 64.- CLARKE, E.S.: "History of gastroenterology." in Gastroenterologie Medicine, M. Paulson (ed). Philadelphia, Lea and Febiger. 1969.
- 65.- CLEMETT, A.R.: "Examination of the pancreas." En: Alimentary tract roentgenology. Margulis, A.R. y Burhenne, H. J. (eds.), vol II, 2^a ed., Saint-Louis, The C.V. Mosby Company, p 1107. 1973.
- 66.- COAN, M.H. y TRAVIS, J.: "Human pancreatic enzymes:properties of two minor forms of chymotrypsin." Biochimica et Biophysica Acta. 268:207. 1972.
- 67.- CODE, C.F.: Handbook of Physiology, Section 6, Vol 5, Washington, D.C.; American Physiological Society. 1968.
- 68.- COLDEFY, J.M. y BRUNET, N.: "Troubles psychiques reveleateurs d'afection chirurgicales du pancreas." Press Med. 69:1275. 1961.
- 69.- COLLINS, J.J.; PETERSON, L.M. y WILSON, R.E.: "Small intestinal infarction as a complication of pancreatitis." Ann Surg. 167:433. 1968.
- 70.- COLMANT, H.J. y NOLTENIUS, H.: "Pankreatische enzephalopathie." Med Klin. (Ger). 72:2146. 1977.

- 71.- COLOWICK, S.P. y KAPLAN, N.D.: "Methods in Enzymology."
Vol XIX. New York, Academic Press. 1970.
- 72.- COMDON, J.R.; KNIGHT, M. y DAY, J.L.: "Glucagon therapy in
acute pancreatitis." Br J Surg. 60:509. 1973.
- 73.- CRAIG, R.M.; DORDAL, E. y MYLES, L.: "The use of ampicillin
in acute pancreatitis." Ann In Med. 83:831. 1975.
- 74.- CREUTZFELD, B.W. y SCHMIDT, H.: "Aetiology and pathogenesis
of pancreatitis." Scand J Gastroent. 5:47. 1970.
- 75.- CZAJA, A.J.; FISHER, M. y MARIN, G.A.: "Spontaneous resolu-
tion of pancreatic masses (pseudocysts?) appearing after
acute alcoholic pancreatitis." Gastroent. 64:714. 1973.
- 76.- CHAPUS, C.; SEMERIVA, M.; BOVIER-LAPIERRE, C. y DESNUELLE, P.:
"Mechanism of pancreatic lipase action. I. Interfacial
activation of pancreatic lipase." Biochemistry. 15:4980. 1976.
- 77.- CHARLES, M.; ERLANSON, C.; BIANCHETTA, J.; GUIDONI, A. y
ROVERY, M.: "The primary structure of porcine colipase II.
I. The amino acid sequence." Biochimica et Biophysica Acta.
359:186. 1974.
- 78.- CHATEAU, R.; GROS-LAMBERT, R. y ARNOULD, J.P.: "A propos d'

un cas d'encephalopathie pancreatique." Rev Med Alpes Fr.
3:445. 1974.

79.- DAVENPORT, H.W.: "Effect of lyselecithin, digitonin and
phospholipase A upon the dog's gastric mucosal barrier."
Gastroenterology 59:505. 1970.

80.- DAVIES, R.E.: "The role of carbon dioxide in the secretion
of hydrogen and bicarbonate ions." Journal of Physiology.
108:25P. 1949.

81.- DE CARO, A.; FIGARELLA, C. y GUY, O.: "The two human
chymotrypsinogens. Purification and characterization."
Biochimica et Biophysica Acta. 379:431. 1975.

82.- DE CARO, A.; FIGARELLA, C.; AMIC, J.; MICHEL, R. y GUY, O.:
"Human pancreatic lipase: a glycoprotein." Biochimica et
Biophysica Acta. 490:411. 1977.

83.- DELARUE, J.; CHEMETTE, G.; MANSAINGEON, A.; PINAUDEAU, Y.
y BROCHIRIOU, C.: "Encephalopathie subaigüe secondaire a
une pancreatitis necrosante hémorragique." Arch Anat Path.
13:45. 1961.

84.- DELEUZE, M.E.: "Contribution a l'étude des encephalo-
pathies pancreatiques." Thèse. Paris. 1966.

- 85.- DELMAZ-MARSALET; BLANC, M.; BOURGEOIS, M. y FAVAREL-GARRIGUE.:
"Pancreatic Encephalopathy title." Sem Hop. Paris. 43:3349.
1967.
- 86.- DEMOL, P. y SARLES, H.: "Action of fatty acids on the exocrine pancreatic secretion of the conscious rat: further evidence for a protein pancreatic inhibitory factor."
Journal of Physiology. 275:27. 1978.
- 87.- DE ROBERTS, D.P.; NOWINSKI, W.W. y SAEZ, F.A.: "Biologia celular." p. 459 (8^a edicion). "El Ateneo", Buenos Aires.
1976.
- 88.- DESNUELLE, P.: "Adaptation of the enzymes of exocrine pancreas in terms of biosynthesis." Gut. 7:298. 1966.
- 89.- DESNUELLE, P.: "The lipases." in The Enzymes (ed) Boyer, P.
Vol VII, 3rd ed., p 575. New York: Academic Press. 1972.
- 90.- DEWHURST, D.G.; HADI, N.A.; HUTSON, D. y SCRATCHERD, T.:
"The permeability of the secretin stimulated pancreas to non-electrolytes." Journal of Physiology. 277:103. 1978.
- 91.- DI MAGNO, E.P.; MALAGELADA, J.R.; TAYLOR, W.F. y GO, V.L.W.:
"A prospective comparison of current diagnostic test for pancreatic cancer." New Engl J Med. 297:737. 1977.

- 92.- DIOS-VEGA, J.F.; ORIVE, V.; GARCÍA-HOZ, F.; PÉREZ-AYALA, V. y ANADÓN, J.C.: "Ecografía pancreática. Estudio de 80 casos." REv Clin Esp. 149:57. 1978.
- 93.- DIXON, M. y WEBB, E.C.: "Enzymes." Ed 2, New York, Academic press. 1964.
- 94.- DOBRILLA, G. y BERGER, L.A.: "Ultrasound and isotope scanning in diagnosis of pancreatic disease." Lancet. 8125:1081. 1979.
- 95.- DOMSCHKE, S.; DOMSCHKE, W.; ROSCH, W.; KONTUREK, S.J.; APRUGEL, W.; MITZNEGG, P.; WÜNSCH, W. y DEMLING, L.: "Vasoactive intestinal peptide: a secretin-like partial agonist for pancreatic secretion in man." Gastroenterology. 73:478. 1977.
- 96.- DONOWITZ, M.; HENDLER, R. y SPIRO, H.M.: "Glucagon secretion in acute and chronic pancreatitis." Ann Intern Med. 83:778. 1975.
- 97.- DOUST, D.B. y PEARCE, J.D.: "Gray-scale properties of the normal and inflamed pancreas." Radiology. 120:653. 1976.
- 98.- DUPUY, R.; VALLIN, J. y BOULARD, G.: "Manifestations psychiques des pancreatites, apparemment indépendantes de

- l'hypoglycémie." Sem Hop. Paris. 51:2447. 1963.
- 99.- DURAN SACRISTAN, H.; ALVAREZ, J.; REPRESA, F. y TORRIENTE ORIA, F.: "Pancreatitis agudas. Experiencia personal." Arch Fac Med. Madrid . 22:365. 1972.
- 100.- DYCK, W.P.; TEXTER, E.C.; LASATER, J.M. y HIGHTOWER, N.C.: "Influence of glucagon on pancreatic exocrine secretion in man." Gastroenterology. 58:532. 1970.
- 101.- EBELS, E.J.: "Underlying illness in Wernicke's encephalopathy. Analysis of possibles causes of under diagnosis." Eur Neurol. (Suiza). 12:226. 1974.
- 102.- EDELMAN, A. y LEITER, R.: "Ein Fall von pankreon-hepatischem Syndrom mit toxisch enzephalitischen Herden in beiden hinteren längsbudech und im periaquaduktiellen gran der hinteren Vierhügel." Confinia Neurologica. 1:202. 1938.
- 103.- EDITORIAL: "Acute pancreatitis." Lancet. 1:205. 1975.
- 104.- EDITORIAL: "Frusemida: Induced pancreatitis." Br Med J. 1:133. 1975.
- 105.- EDITORIAL: "Glucagon therapy in acute pancreatitis." Br Med J. 4:503. 1973.

- 106.- EDITORIAL: "The kidney and changes in amylase clearance."
Gastroenterology. 71:702. 1976.
- 107.- EDITORIAL: "Management of acute pancreatitis." Br Med J.
4:488. 1975.
- 108.- EDITORIAL: "Pancreatitis por anticonceptivos orales."
Br Med J. 5894:688. 1973.
- 109.- EDITORIAL: "Pseudoquistes." Lancet. 2:1097. 1976.
- 110.- EDITORIAL: "Ultrasonography of the pancreas."
Lancet. 8050:1212. 1977.
- 111.- EDMONSON, H.A. y BERNE, C.J.: "Calcium changes in acute
pancreatic necrosis." Surg Gynecol Obstet. 79:240. 1944.
- 112.- ELLIOT, D.W.: "Pancreatitis aguda." Tiempos Médicos,
p.H. 1975.
- 113.- ELLIOT, D.W.: "Pseudoquistes pancreaticos." Surg Clin
Nor Am. 55:339. 1975.
- 114.- ERLANSON, G.: "Purification, properties and substrate
specificity of a carboxylesterase in pancreatic juice."
Scandinavian Journal of Gastroenterology. 10:401. 1975.

- 115.- ERSKINE, M.: "Pancreatitis, encephalomalavia and hypotermia." Abstract at the ACP meeting. Boston Mass. 1968.
- 116.- ERTAN, A.; BROOKS, F.P.; ARVAN, D. y WILLIAMS, C.N.: "Mecanism of release of endogenous cholecystokinin by jejunal amino acid perfusion in man." American Journal of Digestive Diseases. 20:813. 1975.
- 117.- ESCOURROU, J.; FREXINUS, J. y RIBET, A.: "Biochemical studies of pancreatic juice collected by duodenal aspiration and endoscopic cannulation of the main pancreatic duct." American Journal of Digestive Diseases. 23:173. 1978.
- 118.- ESTRADA SAIZ, R.V.; MARTINEZ DE ANTONIO, E. y MORENO MORAGA, J.: "Encefalopatía pancreática." Comunicación XII Reunión de la Soc Esp de Med Int. 1977.
- 119.- ESTRADA SAIZ, R.V.; MORENO MORAGA, J.; MARTINEZ, E.; HERNANDEZ, M.C.; GILSANZ, G. y GILSANZ, V.: "Pancreatic Encephalopathy." Acta Neurol Scand. 59:135. 1979.
- 120.- FERRUCI, J.T. jr. y EATON, S.B.: "Current concepts: radiology of the pancreas." New Eng J Med. 288:506. 1973.
- 121.- FEURLE, G. y BENOS, J.: "Funktionspsychosen und neurolo-

gische Ausfälle bei Pankreatitis." Med Klin (Ger).
70:1148. 1975.

- 122.- FIGARELLA, C.; ESTEVENON, J.P. y SARLES, H.: "Measurement of lactoferrin in pancreatic juice." Lancet. i:1105. 1978.
- 123.- FINLEY, J.W.: "Respiratory complications of acute pancreatitis." Am Surg. 35:591. 1969.
- 124.- FINN, R. Y COPE, S.: "The plasma amylase in diabetic coma." Diabetes. 12:141. 1963.
- 125.- FITZ: citado en: Brandborg, L.L.: The pancreas, pag. 1388 in "Gastrointestinal Disease", Sleisenger, M.M. and Fordtran, J.S. (eds) W.B. Saunder Co. Philadelphia. 1978.
- 126.- FLEISCHER, K. Y KASPER, H.: "Zur Behandlung der Pankreatitis mit Glucagen." Verh dt Ges inn Med. 79:870. 1973.
- 127.- FÖLSCH, U.R. y WORMSLEY, K.G.: "Pancreatic secretion of enzymes in rats treated with soy-bean diet." Scandinavian Journal of Gastroenterology. 9:679. 1974.
- 128.- FÖLSCH, U.R. y CREUTZFELD, W.: "Electrolyte secretion by a pancreatic duct model in the rat in vivo and accumulation

- of cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate in vitro in response to gastrointestinal hormones." In Stimulus-secretion Coupling in the Gastrointestinal Tract (ed) Case, R.M. y Goebell, H. p 381. Lancaster: MTP Press. 1976.
- 129.- FORSSMANN, W.G.: "Ultrastructure of hormoneproducing cells of the upper gastrointestinal tract." In Creutzfeld, W.: Origin, Chemistry, Physiology and Pathophysiology of the gastrointestinal Hormones. Schattauer Verlag. Stuttgart. p 31. 1970.
- 130.- FREY, E.K.; KRAUT, H. y WERLE, E.: "Kallikrein (glumorin)." Ferd Enke. Stuttgart (citado por J.E. Trapnell). 1950.
- 131.- FRIEDRICH: citado en: Brandborg, L.L.: The pancreas pag 1388. In "Gastrointestinal Disease", Sleisenger, M.W. and Fordtran, J.S. (ed) W.B. Saunder Co. Philadelphia. 1978.
- 132.- GARCIA PAREDES, J.: "Pruebas de función pancreática." Simposio sobre pancreatitis. Gilsanz, V. (ed). Madrid. 1980.
- 133.- GAUTHIER, M.; FOURNIER, E.; GERVAIS, P. y BODIN, F.: "Encéphalopathie pancreatique survenue en decourse d'une intoxication oxycarbonnée." Press Med. 72:3263. 1964.

- 134.- GEOKAS, M.C.; RINDERKNECHT, H.; SWANSON, V. y HAVERBACK, B.J.: "The role of elastase in acute hemorrhagic pancreatitis in man." *Lab Invest.* 19:235. 1968.
- 135.- GEOKAS, M.C.; OLSEN, H.; BARBOUR, B. y RINDERKNECHT, H.: "Peritoneal lavage in the treatment of acute hemorrhagic pancreatitis." *Gastroenterology.* 58:950. 1970.
- 136.- GEOKAS, M.C.; RINDERKNECHT, H.; WALBERG, C.B. y WEISSMAN, R.: "Methemalbumin in the Diagnosis of acute hemorrhagic pancreatitis." *Ann Int Med.* 81:483. 1974
- 137.- GEOKAS, M.C.; LARGMAN, C.; BRODRICK, J.W.; RAEBURN, S. y RINDERKNECHT, R.: "Human pancreatic carboxypeptidase B.I. Isolation, purification and characterization of fraction II." *Biochimica et Biophysica Acta.* 391:396. 1975.
- 138.- GILSANZ, V.: "Pancreatitis aguda." *Med Int Ap Digest.* p 713. 1967.
- 139.- GILSANZ, V.; OTEYZA, C.P. y REBOLLAR, J.L.: "Glucagón vs anticholinergics in the treatment of acute pancreatitis." *Arch Intern Med.* 138:535. 1978.
- 140.- GILSANZ, V.; PEREZ OTEYZA, C.; REBOLLAR, J.L.; CHANTRES, M.T.; BALLARIN, M.; ESTRADA, V.; VARA-THORBECK, C. y

- MORENO, J.: "Tratamiento de la pancreatitis aguda." An R
Ac Nac Med Esp.97:609. 1980.
- 141.- GO, V.L.W. y SHEEDY, P.F.: "Ultrasonografía, tomografía
por computadora, colangiografía retrógrada endoscópica
y angiografía en el diagnóstico del cáncer de páncreas."
Clin Med North (ed. esp.) 1:133. 1978.
- 142.- GOEBELL, H.; STEFFEN, Ch. y BODE, Ch.: "Stimulatory effect
of pancreozymin-cholecystokinin on calcium secretion in
pancreatic juice of dogs." Gut. 13:477. 1972.
- 143.- GÖTZE, H. y ROTHMAN, S.S.: "Enteropancreatic circulation
of digestive enzymes as a conservation mechanism."
Nature (London). 257:607. 1975.
- 144.- GOLDBERG, D.M. y WORMSLEY KG: "The interrelationship of
pancreatic enzymes in human duodenal aspirate." Gut.
11:859. 1970.
- 145.- GOLDBERG, L.D. y HERSCHMANN, E.M.: "Hypercalcemia and
pancreatitis." JAMA 236:1352. 1976.
- 146.- GOLDSTEIN, N.M.; NIEMAN, H.C. y BOOKSTEIN, J.J.: "Angio-
graphic evaluation of the pancreatic disease."
Radiology. 112:275. 1974.

- 147.- GONZALEZ, A.C.; Bradley, E.L. y CLEMENTS, J.L.: "Pseudo-cyst formation in acute pancreatitis: ultrasonographic evaluation of 99 cases." Am J Radiol. 127:315. 1976.
- 148.- GONZALEZ POSADA, J.C.: "Pancreatic encephalopathy (Observations on a clinicopathological review of 10 cases)." Prensa Med Mex. Nov-Dec 43:314. 1978.
- 149.- GOODHEAD, B.: "Acute pancreatitis and pancreatic blood flow." Surg Gynec Obstet. 129:331. 1969.
- 150.- GORBACK, S.L. y TABAGCHALI, S.: "Bacteria, bile, and the small bowel." Gut. 10:963. 1969.
- 151.- GOTTESMAN, J.; CASTEN, D. y BELLER, A.J.: "Changes in the electrocardiogram induced by acute pancreatitis." JAMA. 123:892. 1943.
- 152.- GOULON, M.; JULIEN, P.G.; RAPIN, M.; NOUAILHAT, F. y AMBOROIS, A.: "L'encephalopathie pancreatique. A propos de trois observations." Rev Neurol. 117:363. 1967.
- 153.- GOULON, M.; JULIEN, C.C.; NOUAILHAT, F.; RAPIN, M. y BAVOIS, A.: "Pancreatic encephalopathy on 3 cases abstract human nervous system disorders anti enzyme therapy." Sem Hop Paris. 43:2673. 1967.

- 154.- GRACE, S.G. y STATE, D.: "Septic complications of pancreatitis." Br J Surg. 63:229. 1976.
- 155.- GRANGE DAVIES, G.; VAZQUEZ MATA, G. y BONILLA RANDO, D.: "Sindrome de distes respiratorio del adulto en la pancreatitis." Med Clin. 70:164. 1978.
- 156.- GRANGER, M.; ABADIE, B.; MAZZEI, Y. y MARCHIS-MOUREN, G.: "Enzymatic activity of TNB blocked porcine pancreatic amylase." Febs Letters. 50:276. 1975.
- 157.- GRAY, S.H. y ROSENMAN, L.D.: "Acute pancreatitis the significance of hemoconcentration at admission to the hospital." Arch Surg. 91:485. 1965.
- 158.- GREENE, L.J.; HIRS, C.H.W. y PALADE, G.E.: " Enzymes in acute pancreatitis." J Biol Chem. 238:2054. 1963.
- 159.- GREENBERG, N.J.; HATCH, F.T. y DRUMMEY, G.D.: "Pancreatitis and hyperlipemia: a study of serum lipid alterations in 25 patients with acute pancreatitis." Medicine. 45:161. 1966.
- 160.- GREENWELL, J.R. y SCRATCHERD, T.: "The kinetics of pancreatic amylase secretion and its relationship to volume flow and electrical conductance in the anaesthetized cat." Journal of Physiology. 239:443. 1974.

- 161.- GREENWELL, J.R.: "The effect of cholecystokinin-pancreozymin, acetylcholine and secretin on the membrane potential of mouse pancreatic cells in vitro." Pflügers Archiv. 353:159. 1975.
- 162.- GREIPP, P.R.; BROWN, J.A. y GALNICK, H.R.: "Defibrination in acute pancreatitis." Ann Intern Med. 76:73. 1972.
- 163.- GROSSMAN, M.L. y IVY, A.C.: "Effect of alloxan upon external secretion of the pancreas." Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 63:62. 1946.
- 164.- GROSSMAN, M.I.: "Management of acute pancreatitis." Lancet. 1:1088. 1970.
- 165.- GROSSMAN, M.I.: "Candidate hormones of the gut." Gastroenterology. 67:730. 1974.
- 166.- GROSSMAN, M.I.: "The gastrointestinal hormones: an overview." In Excerpta Medica International Congress Series No. 403, Endocrinology. Proceedings of the International Congress of Endocrinology, Vol. 2 (ed) James, V.H.T. p 1. Amsterdam: Excerpta Medica. 1976.
- 167.- GROZINGER, K.H.: "Evaluation of trasylol in experimental acute pancreatitis." Surgery. 56:400. 1964.

- 168.- GUY, O.; LOMBARDO, D.; BARTELT, D.C.; AMIC, J. y FIGARELLA, C.: "The two human trypsinogens: purification, molecular properties and N-terminal sequences." *Biochemistry*. 17:1669. 1978.
- 169.- HABER, K.; FREMIANIS, A.K. y ASHER, W.M.: "Demonstration and dimensional analysis of the normal pancreas with gray-scale echography." *Am J Radiol*. 126:624. 1976.
- 170.- HADI, N.; HOTZ, J.; SCRATCHERD, T. y WYNNE, R.D.A.: "The secretion of organic anions by the isolated perfused pancreas of the cat." *Journal of Physiology*. 259:56. 1976.
- 171.- HAIG, T.H.B.: "Experimental pancreatitis intensified by a high fat diet." *Surg Gynecol Obstet*. 131:914. 1970.
- 172.- HALMOS, P.B.; NELSON, J.K. y LOWRY, R.C.: "Hyperosmolar, nonketoacidotic coma in diabetes." *Lancet*. 1:675. 1966.
- 173.- HANSSON, E.: "The formation of pancreatic juice proteins studied with labelled amino acids." *Acta Physiol Scand* 46 (Suppl 161):1. 1959.
- 174.- HARVEY, R.F.; DOWSETT, L. y HARTOG, M.: "A radioimmunoassay for cholecystokinin pancreozymin." *Lancet*. 2:826. 1973.

- 175.- HARWORTH, J.C.; HADORN, B.; GOURLEY, B.; PRASAD, A. y TROESCH, V.: "Intestinal enterokinase deficiency." Archives of Diseases in Childhood. 50:277. 1975.
- 176.- HAVERBACK, B.J.: "Diagnostic procedures in the study of pancreatic disorders." Laboratory test en Bockus, H.L., Gastroenterology Vol. 3, Cap. 135, p 961, W.B. Saunders Co, Philadelphia. 1976.
- 177.- HAWKINS, I.F.; MC GREGOR, A.M. y FREIMANIS, A.: "Enfoque radiológico a la ictericia obstructiva y a las enfermedades pancreáticas." Clin Med North (ed. esp.). 1:121. 1975.
- 178.- HENDERSON, J.M. y MC DONALD, J.A.E.: "Fistula formation complicating pancreatic abscess." Br J Surg. 63:233. 1976.
- 179.- HERPERA POMBO, J.L.: "Etiologia de la diabetes." Rev Clin Esp. 148:583. 1978.
- 180.- HERVA, P.: "Experimental biliary pancreatitis in dogs." Scand J Gastroent. suppl. 8. 5:1. 1970.
- 181.- HICKSON, J.C.D.: "The secretion of pancreatic juice in response to stimulation of the vagus nerves in the pig." J Physiol. 206:275. 1970.

- 182.- HOLTERMULLER, K.H.; MALAGELADA, J.R.; MC CALL, J.T. y GO, V.I.W.: "Pancreatic, gallbladder, and gastric responses to intraduodenal calcium perfusion in man." *Gastroenterology*. 70:693. 1976.
- 183.- HOLTERMULLER, K.H.; SCHITTELKOP, G. y SCHULMERIC, H.: "Somatostatin (SRIF) inhibits pancreatic enzyme secretion and gallbladder emptying caused by intraluminal digestive products and exogenous cholecystokinin (CCK) in man." *Irish Journal of Medical Science*. 146 (Supplement 1): 14. 1977.
- 184.- HOWAT, H.T. y SARLES, H. (ed).: "The exocrine pancreas." W.B. Saunders Co. Philadelphia. 1979.
- 185.- HARPER, A.A. y RAPER, H.S.: "Pancreozymin, a stimulant of the secretion of pancreatic enzymes in extracts of the small intestine." *Journal of Physiology*. 102:115. 1943.
- 186.- HARPER, A.A.; KIDD, C. y SCRATCHERD, T.: "Vago-vagal reflex effects on gastric and pancreatic secretion and gastrointestinal motility." *Journal of Physiology*. 148:417. 1959.
- 187.- HARPER, A.A.; HOOD, A.J.; MUSHENS, J. y SMY, J.R.:

"Inhibition of external pancreatic secretion by intracolonic and intraileal infusions in the cat." Journal of Physiology. 292:445. 1979 a.

188.- HARPER, A.A.; HOOD, A.J.; MUSHENS, J. y SMY, J.R.: "Pancreotone, an inhibitor of pancreatic secretion in extracts of ileal and colonic mucosa." Journal of Physiology. 292:455. 1979 b.

189.- IMRIE, C.W.; DUNCAN, J.G. y BLUMGART, L.H.: "Pseudocyst ripe for drainage." Lancet. 2:1258. 1976.

190.- JAFFE, M.B.; FERGUSON, T.B.; HOLTZ, S. y SHIELDS, J.B.: "Mediastinal pancreatic pseudocysts." Amer J Surg. 124:600. 1972.

191.- JARRETT, L. y LACY, P.E.: "Effect of glucagon on the acinar portion of the pancreas." Endocrinology 70:867. 1962.

192.- JEDEIKIN, R.J.: "Pathophysiology and treatment of acute respiratory failure in the postoperative patient." S. Afr Med J. 48:1257. 1974.

193.- JOHNSON, D.A. y TONG, N.T.: "Pancreatic encephalopathy." STH Med J (Bgham. Ala) USA. 70:165. 1977.

- 194.- JONES, S.A.; STEEDMAN, R.A. y KELLER, T.B.: "Transduodenal sphincteroplasty (not sphincterotomy) for biliary and pancreatic disease." Amer J Surg. 118:292. 1969.
- 195.- KALANT, H.: "Alcohol, pancreatic secretion and pancreatitis." Gastroenterology. 56:380. 1969.
- 196.- KASSELL, B. y KAY, J.: "Zymogens of proteolytic enzymes." Science. 180:1022. 1973.
- 197.- KAYE, M.D.: "Pleuropulmonary complications of pancreatitis." Thorax. 23:297. 1968.
- 198.- KAZUGAI, T.; KUNO, N.; KIZU, M; KOBAYASHI, S. y HATTORI, K.: "Endoscopic pancreatocholangiography II. The pathological endoscopic pancreatocholangiogram." Gastroenterology. 63:227. 1972.
- 199.- KEIL, B.: "Trypsin." In The Enzymers (ed) Boyer, P.D. p 249. New York: Academic Press. 1971.
- 200.- KELLUM, J.M.; DE MEESTER, T.R.; ELKINGS, R.C. y ZUIDEMA, G.D.: "Respiratory insufficiency secondary to acute pancreatitis." Ann Surg. 175:657. 1972.
- 201.- KELLY, T.R.: "Gallstone pancreatitis: pathophysiology." Surgery 80:488. 1976.

- 202.- KEMPEN, H.J.M.; DE PONT, J.J.H.H.M. y BONTING, S.L.:
"Rat pancreatic adenylate cyclase. IV. Effect of
hormones and other agents on cyclic AMP level and enzyme
release." *Biochimica et Biophysica Acta*. 370:573. 1977 a.
- 203.- KIRCHNER, R.: "Significado diagnostico de la determinación
de la Alfa-amilasa en suero y orina en la pancreatitis
aguda y crónica." *Die medizinische Welt*. 3:31. 1977.
(ed. esp.).
- 204.- KIRSCH, A. y WERNER, U.: "Psychosen bei der akuten Pankrea-
titis." *ZBL Chir. (Ger)*. 100:527. 1975.
- 205.- KNIGHT, M.J.; CONDON, J.R. y SMITH, R.: "Possible use of
glucagon in the treatment of pancreatitis." *Br Med J*.
2:440. 1971.
- 206.- KODESCH, R. y DU PONT, H.L.: "Infectious complications of
acute pancreatitis." *Surg Gynecol Obstet*. 136:763. 1973.
- 207.- KRESSEL, Y.; MARGULIS, A.R.; GOODNING, G.W.; FILLY, R.A.;
MOSS, A.A. y KORABKIN, M.: "CT-Scanning en ultrasound in
the evaluation of pancreatic pseudocysts." *Radiology*.
126:153. 1978.
- 208.- KUNOS, Itsvan.: "Akute Pankreatitis mit encephalitischen
Symptomen." *Gyogyaszat*. 1:144. 1929.

- 209.- KUNT, F.: "Contribution a l'etude des encephalopathies d'origine pancreatique." Thèse de Medicine. Paris. 1961.
- 210.- KWAAN, H.C.; ANDERSON, M.C. y GRAMATICA, L.: "A study of pancreatic enzymes as a factor in the pathogenesis of disseminated intravascular coagulation during acute pancreatitis." Surgery. 69:663. 1971.
- 211.- LAMBERT, H.: "Les alterations de l'electrocardiogramme dans le crise douloureuse de la pancreatite. Etude de 50 cases." Cardiologia. 48:387. 1966.
- 212.- LAWSON, D.W.; DAGGETT, W.D. y CIVETTA, J.M.: "Surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis." Ann Surg. 172:605. 1970.
- 213.- LEFER, A.M. ; GLENN, T.M. y O'NEILL, T.J.: "Ionotropic influence of endogenous peptides in experimental hemorrhagic pancreatitis." Surgery. 69:220. 1971.
- 214.- LESSER, P.B. y WARSHAW, A.L.: "Differentiation of pancreatitis from common bile duct obstruction with hyperamylasemia." Gastroenterology. 68:636. 1975.
- 215.- LEVITT, M.D.; RAPOPORT, M. y COOPERBAUD, S.R.: "The renal

clearance of amylase in renal insufficiency, acute pancreatitis and macroamylasemia." Ann Intern Med. 71:919. 1969.

- 216.- LIEBERMAN, J.S.; TAYLOR, A. y WRIGHT, I.S.: "The effect of intravenous trypsin administration on the electrocardiogram of the rabbit." Circulation. 10:338. 1954.
- 217.- LIEBOW, C. y ROTHMAN, S.S.: "Enteropancreatic circulation of digestive enzymes." Science. 189:472. 1975.
- 218.- LOMBARDO, D.; GUY, O. y FIGARELLA, G.: "Purification and characterization of a carboxyl ester hydrolase from human pancreatic juice." Biochimica et Biophysica Acta. 527:142. 1978.
- 219.- LONG, W.B. y GRIDER, J.R.: "Amylase isoenzyme clearances in normal subjects and in patients with acute pancreatitis." Gastroenterology. 71:589. 1976.
- 220.- LORENZO VELAZQUEZ, B.: "Paralizantes del simpático (anticolinérgicos) en terapéutica." p 478. cap XXVI. Edit. Científico Médica. Barcelona. 1966.
- 221.- LORENZO VELAZQUEZ, B.: "Medicamentos que actúan sobre el aparato digestivo en terapéutica." cap XXXV. p 679. Edit. científico Médica. Barcelona. 1966.

- 222.- LOUVARD, M.N. y PIUGSERVER, A.: "On bovine and porcine anionic trypsinogens." *Biochimica et Biophysica Acta*. 371:177. 1974.
- 223.- LOVELL, C.: "The surface tension of the serum in anxiety psychoses." *J Mental Scien*. 69:497. 1923.
- 224.- LOVELL, C.: "Cerebral edema in certain cerebral disorders." *Brith Med J*. 2:656. 1937.
- 225.- MACKIE, C.R.; DHORAJIWALA, J.; BLACKSTONE, M.O.; BOWIE, J. y MOOSSA, A.R.: "Value of new diagnostic aids in relation to disease process in pancreatic cancer." *Lancet*. 8139:385. 1979.
- 226.- MAJOR, R.H.: *A History of Medicine*. Springfield, I 11, Charles C. Thomas, 1954.
- 227.- MARKS, I.N. y BANK, S.: "Chronic pancreatitis, Relapsing pancreatitis Calcifications of the pancreas." *Clinical aspecto en Bockus, H.L. Gastroenterology*. Vol. 3, cap 138 p 1052, W.B. Saunders Co. Philadelphia. 1976.
- 228.- MAROUX, S. y LOUVARD, D.: "Les hydrolases de la bordure en brosse des enterocytes de porc. Leur mode d'integration a traves l'etude de l'aminopeptidase." *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. 1:377. 1977.

- 229.- MARTINOV, Y.S.; MALKOVA, E.V. y KOUZNEDESOV, V.N.: "Complications neurologiques dans les pancreatites." REV Med Suisse Rom (Suiza). 95:303. 1975.
- 230.- MASON, H.D.W.; FORGASH, A. Y BALCH, H.: "Intestinal fistula complicating pancreatic abscess." Surg Gynecol Obstet. 140:39. 1975.
- 231.- MAYLIE, M.F.; CHARLES, M.; ASTIER, M. y DESNUELLE, P.: "On porcine pancreatic colipase. Large scale purification and some properties." Biochemical and Biophysical Research Communications. 52:291. 1973.
- 232.- MC CABE, R.P.; KUPCHIK, H.Z.; SARAVIS, C.A.; GREGG, J.; BROITMAN, S.A. y ZAMCHECK, N.: "Characterization of CEA-active material isolated from human pancreatic juice." Federation Proceedings. 34:845. 1975.
- 233.- MC CUTCHEON, A.D.: "A fresh approach to the pathogenesis of pancreatitis." Gut. 9:296. 1968.
- 234.- MEYER, J.H.: "Release of secretin and cholecystokinin." In Gastrointestinal Hormones (ed) Thompson, J.C. p 475. Austin, Texas: University of Texas Press. 1975.
- 235.- MORENO MORAGA, J.; ESTRADA, R.; OBESO, G. y MARTIN, A.:

"Encefalopatía pancreática. Valor de la determinación de lipasa en LCR." XIII reunión de la Sociedad Española de Medicina Interna. Madrid. 1979.

236.- MORENO MORAGA, J.; GILSANZ, V.; ESTRADA, R.V.; OBESO, G. y MARTIN, A.: "Relationship pancreatic encephalopathy, CSF-lipase level and course of acute pancreatitis." XV th. International Congress of Internal Medicine. Hamburg. 1980.

237.- MORGAN, A.P.; JENNY, M.E. y HAESSLER, H.: "Phospholipids acute pancreatitis and the lungs: Effect of lecithinase infusion on pulmonary surface activity in dogs." Ann Surg. 167:329. 1968.

238.- MURPHY, D.; IRMIE, C.W. y PACK, A.: "The mechanism of acute respiratory insufficiency in acute pancreatitis." Br J Surg. 63:569. 1976.

239.- MUTT, V. y JORPES, E.: "Hormonal polypeptides of the upper intestine." Biochemical Journal. 125:57. 1971.

240.- MYERSON, R.H.: "Aspectos metabólicos del alcohol y su significación biológica." Clin Med N AM. 57:921. 1973. (ed. esp).

- 241.- NEIDHARDT, J.H.; TAIRRAZ, J.P.; GUELPA, G.; RAYNAUD, M.; BOULETREAU, p. y CHADENSON, O.: "Prolonged fatal course of a case of acute necrosing pancreatitis. Encephalopathy, secondary total pancreatectomy." Lypn Med. 219:1319. 1968.
- 242.- NIMMO, J.; FINLAYSON, N.D.C. y SMITH, A.F.: "The production of calcium and magnesium during pancreatic function tests in health and disease." Gut. 11:163. 1970.
- 243.- NISHIYAMA, A. y PETERSEN, O.H.: "Pancreatic acinar cells: membrane potential and resistance change evoked by acetylcholine." Journal of Physiology. 238:145. 1974.
- 244.- NOLTENIUS, H. y COLMAND, H.J.: "Hamartomatige hyperplasie des exocrinen Pankreasgewebes und Wernickesche enzephalopathie." Med Klin (Ger). 72:2155. 1977.
- 245.- NORBON, I. y ELSEMAN, B.: "Near total pancreatectomy for hemorrhagic pancreatitis." Am J Surg. 127:191. 1974.
- 246.- NORTHROP, J.H.; KUNITZ, M. y HERRIOTT, R.M.: Crystalline Enzymes, Ed 2, New York. Columbia University Press. 1948.
- 247.- NOVAILHAT, F.: "Pancreatic encephalopathy." Gaz Med Fr. 78:1915. 1971.

- 248.- NUGEN, F.V.; WARREN, K.W.; JONASSON, H. y GARCIA PAREDES, G.: "Early experience with trasylol in the treatment of acute pancreatitis." *Gastroenterology*. 44:846. 1973.
- 249.- NUGENT, F.W.: "Medical management of acute pancreatitis." *Med Clin N Am*. 53:431. 1969.
- 250.- ORREGO-MATTE, H.; NAVIA, E. y FERES, A.: "Ethanol ingestion and incorporation of ^{32}P into phospholipids of pancreas in the rat." *Gastroenterology*. 56:280. 1969.
- 251.- ORTIZ VAZQUEZ, J.; SILVA POZO, J.; MARTINEZ MARTINEZ, P. y PASCUAL MARCOS, S.: "Pancreatitis aguda: estudio clínico de 108 casos." *Rev Clin Esp*. 112:375. 1969.
- 252.- ORTIZ VAZQUEZ, J.: "Pancreatitis aguda," en *Lecciones de Patología Digestiva*, p 373, Liade, Madrid. 1969.
- 253.- ORTIZ VAZQUEZ, J.; SILVA POZO, J. y MARTINEZ MARTINEZ, P.: "Pancreatitis aguda. Medicamenta." 59:455. 1972.
- 254.- OSNES, M.; HANSEN L.E.; FLATEN, O. y MYREN, J.: "Exocrine pancreatic secretion and immunoreactive secretin (IRS) release after intraduodenal installation of bile in man." *Gut*. 19:180. 1978.

- 255.- PALOYAN, E.; PALOYAN, D. y HARPER, P.: "The role of glucagon hypersecretion in the relationship of pancreatitis and hyperparathyroidism." *Surgery*. 62:167. 1967.
- 256.- PALOYAN, D. y SKINNER, D.B.: "Clinical significance of pancreatic ascites." *Am J Surg*. 132 (I):114. 1976.
- 257.- PALOYAN, D. y SIMONOWITZ, D.: "Diagnostic considerations in acute alcoholic and gallstone pancreatitis." *Am J Surg*. 132:329. 1976.
- 258.- PASCAL, J.P.; ROUX, P.; VAYSSE, N.; LACROIX, A.; MARTINEL, C. y RIBET, A.: "Respiratory exchanges and acid-base balance during perfusion of ex vivo isolated pancreas." *American Journal of Digestive Diseases*. 21:381. 1976.
- 259.- PASCUAL, S.; ORTIZ VAZQUEZ, J. y SILVA, J.: "Las alteraciones electrocardiográficas en las pancreatitis agudas." *Rev Clin Esp*. 113:225. 1969.
- 260.- PASSMORE, R. y ROBSON, J.S.: "Sistema gastrointestinal: pancreas, en tratado de enseñanza integrada de la medicina." Vol.1., cap 30, p 932. 1971.
- 261.- PASSMORE, R. y ROBSON, J.S.: "Inhibidores de la fibrinolisis, en tratado de enseñanza integrada de la medicina." Vol. 2, p 195, Edit. Científico Medica. Barcelona. 1971.

- 262.- PASSMORE, R. y ROBSON, J.S.: "Acciones de los fármacos sobre el páncreas, en tratado de enseñanza integrada de la medicina." Vol. 2, p 230, Edit. Científico Médico. Barcelona. 1971.
- 263.- PASSMORE, R. y ROBSON, J.S.: "Algunos polipeptidos con acción farmacológica. Tratado de enseñanza integrada de la Medicina." Vol. 2, cap 17, p 351, Edit. Científico Médica, Barcelona. 1971.
- 264.- PEARSE A.G.E. y POLAK, J.M.: "Neural crest origin of the endocrine polypeptide (APUD) cells of the gastrointestinal tract and pancreas." Gut. 12:783. 1971.
- 265.- PEDROSA, C.S.: "Ultrasonidos y TAC." Gastrum, Fisiopatología pancreática. 104. 1979.
- 266.- PEOPLES, J.B.; WEBSTER, M.W. y CAREY, L.C.: "Mechanisms of hypocalcemia in acute hemorrhagic pancreatitis." Surg Gynecol Obstet. 141:724. 1975.
- 267.- PEREZ OTEYZA, C.; REBOLLAR, J.; BARRIO, E.; GILSANZ RICO, G. y GILSANZ, V.: "El glucagon en el tratamiento de la pancreatitis aguda." Comunicación al XI Congr Nac. de la Soc. Esp. Med. Int. Valencia. 1974.

- 268.- PEREZ OTEYZA, C.; OREJAS, B.; REBOLLAR, L. y GILSANZ, V.:
"Alcohol y pancreas." Ponencia XIII Cong. Nac. Soc. Esp.
de Med. Int. Granada, 1978.
- 269.- PEREU OTEYZA, C.: "Pancreatitis aguda." Tesis Doctoral.
Universidad Complutense, Madrid. 1979.
- 270.- PERRIER, C.V. y JANOWITZ, H.D.: "The pancreas."
Gastroenterology. 44:481. 1962.
- 271.- PERRIER, C.V. y JANOWITZ, H.D.: "The pancreas II."
Gastroenterology. 44:493. 1963.
- 272.- PETERSEN, O.H.: "Electrophysiology of mammalian gland
cells." Physiological Reviews. 56:535. 1976.
- 273.- PETERSEN, O.H. y UEDA, N.: "Pancreatic acinar cells:
the role of calcium in stimulus-secretion coupling."
Journal of Physiology. 254:583. 1976.
- 274.- PETERSEN, O.H. y UEDA, N.: "Secretion of fluid and
amylase in the perfused pancreas." Journal of Physiology.
264:819. 1977.
- 275.- PLUM, F. y POSNER, J.B.: En Diagnosis of stupor and
coma. Davis Co. Philadelphia. 1972.

- 276.- PLUM, F.: "Consciousness and its disturbances." En Cecil Textbook of Medicine, Beeson, McDermott and Wyngarden (eds). pag 640, XV ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia. 1979.
- 277.- PLUM, F. y POSNER, J.B. 3^a ed.: In: The diagnosis of stupor and coma. F.A. Davis Co. Philadelphia. p 233. 1981.
- 278.- POILLEUX, F. y COUZINET, G.: " 2 observations de pancreatites subaigüe avec manifestations d'encephalopathies traites par ante-enzymes." Arch Mal App Digest. 52:1038. 1973.
- 279.- POLAK, J.M.; BUCHAN, A.M.; CZKOWSKA, W.; SOLCIA, E.; BLOOM, S.R. y PEARSE, A.G.E.: " Bombesin in the gut." In: Gut Hormones (ed) Bloom, S.R. p 541. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1978.
- 280.- RAMIREZ ARMENGOL, J.A.: "Aspectos endoscópicos:ERCP." Gastrum. Fisiopatología pancreática. 92. 1979.
- 281.- RANSON, J.H.C.; ROSES, D.F. y FINK, S.D.: "Early respiratory insufficiency in acute pancreatitis." Ann Surg. 178:75. 1973.

- 282.- RANSON, J.H.C.; RIFKINDS, K.M. y ROSES, F.D.: "Pronostic signs an the role of operative management in acute pancreatitis." Surg Gynec Obstet. 139:69. 1974.
- 283.- RANSON, J.H.C.; TURNER, J.W. y ROSES, D.F.: "Respiratory complications in acute pancreatitis." Ann Surg. 179:557. 1974.
- 284.- RANSON, J.H.; RIFKIND, K.M. y TURNER, J.W.: "Pronostic signs and nonoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis." Surg Gynecol Obstet. 143:209. 1976.
- 285.- REBER, H.A. y WOLF, C.J.: "Micropuncture study of pancreatic electrolyte secretion." Amer J Physiol. 215:34. 1968.
- 286.- RELIMPIO, F.; FERRARI, J.L.; MARTIN, R. y GONZALEZ, J.: "La colangiografía transparietohepática. Valoración sobre 224 casos." Gastroenterol-Hepatol. 2:72. 1979.
- 287.- RENERT, W.A.; PITT, M.J. y CAPP, M.P.: "Pancreatitis aguda en abdomen agudo." Felson B. p 135. Toray (ed). Barcelona. 1976.
- 288.- RIBET, A.; TOURNUT, R.; DUFFAUT, M. y VAYSSE, N.: "Use of caerulein with submaximal doses of secretin as a test of pancreatic function in man." Gut. 17:431. 1976.

- 289.- RIEMENSCHNEIDER, T.A.; WILSON, J.F. y VERNIER, R.L.:
"Glucocorticoid- induced pancreatitis in children."
Pediatrics. 41:428. 1968
- 290.- RIETSCH, J.; PATTUS, F.; DESNUELLE, P. y VERGER, R.:
Further studies of mode of action of lipolytic enzymes."
Journal of Biological Chemistry. 252:4313. 1977.
- 291.- ROBBERECHT, P. y CHRISTOPHE, J.: "Secretion of hydrolases
by perfused fragments of rat pancreas. Effect of calcium."
American Journal of Physiology. 220:911. 1971.
- 292.- ROBBERECHT, P.; DESCHODT-LANCKMAN, M.; DE NEEF, P.;
LAMMENS, M. y CHRISTOPHE, J.: "Effects of bombesin and
litorin on the rat exocrine pancreas: comparison with
caerulein, carbamoylcholine and secretin." Archives of
International Physiology and Biochemistry. 83:993. 1975.
- 293.- ROBERTS, N.J.; BAGGENSTOSS, A.H. y COMFORT, M.W.: "Acute
pancreatic necrosis a clinicopathologic study." Amer J
Clin Pathol. 20:742. 1950.
- 294.- ROBERTSON, G.M.; MOORE, E.W. y SWITZ, D.M.: "Inadequate
parathyroid response in acute pancreatitis." New Engl
J Med. 10:9. 1976. (ed. esp.).

- 295.- ROHMER, F.; JESEL, M. y BAPST-REITER, J.: "Post traumatic chronic pancreatitis and neuro psychic complications. Pancreatic encephalopathy." Strasb Med. 20:9. 1969.
- 296.- ROSEMAN, D.M.; KOWLESSAR, O.D. Y SLEISENGER, M.H.: "Pulmonary manifestations of pancreatitis." N Engl J Med. 263:294. 1960.
- 297.- ROTHERMICH, N.O. y HAAM, E.: "Pancreatic encephalopathy." J Clin Endocr. 1:872. 1941.
- 298.- ROTHMAN, S.S.: "Exocrine secretion from the isolated rabbit pancreas." Nature. London. 204:84. 1964.
- 299.- ROTHMAN, S.S. y BROOKS, F.P.: "Electrolyte secretions from rabbit pancreas in vitro." Amer J Physiol. 208:1171. 1965.
- 300.- RUDICK, J.; GONDA, M. y DREILING, D.A.: "Effects of prostaglandin E₁ on pancreatic exocrine function." Gastroenterology. 60:272. 1971.
- 301.- RUIZ DE AGUIAR, A.; BARRIENTOS VEGA, R. y VARA BARROSO, J.L.: "Pancreatitis aguda. Estudio basado en 73 historias clínicas." Rev Clin Esp. 150:179. 1978.
- 302.- RYAN, J.W.; MOFFAT, J.G. y THOMSON, A.G.: "Contribution to study of acute pancreatitis." Ann Surg. 91:14. 1965.

- 303.- SALTER, J.M.; DAVIDSON, I.W.F. y BEST, C.H.: "Diabetes."
6:248. 1957.
- 304.- SALVO, A.F. y NEMATOLAH, H.: "Distant dissection of a
pancreatic pseudocyst into right groin."
Amer J Surg. 126:430. 1973.
- 305.- SAMPLE, W.F.; SARTI, D.A.; GOLDSTEIN, L.I.; WEINER, M. y
KADELL, B.M.: "Gray-scale ultrasonography of the jaun-
diced patient." Radiology. 128:719. 1978.
- 306.- SARLES, H.; SARLES, J.C. y CAMATTE, R.: "Observations en
205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurrin pan-
creatitis and chronic pancreatitis." Gut. 6:545. 1965.
- 307.- SARLES, H.; FIGARELLA, C.; PREZELIN, G. y SOUVILLE, C.:
"Comportement different de la lipase, de l'amyase et
des enzymes proteolytiques pancreatiques apres differents
modes d'excitation du pancreas humain." Bulletin de la
Societe de Chimie Biologique. 48:951. 1966.
- 308.- SARLES, H.; DANI, R.; PREZELIN, G.; SOUVILLE, G. y FIGARELLA,
C.: "Cephalic phase of pancreatic secretion in man."
Gut. 9:214. 1968.
- 309.- SARLES, H.: "Alcoholism and pancreatitis." Scand J
Gastroent. 6:193. 1971.

- 310.- SARLES, H.; LEBERENIL, G. y TUSSO, F.: "A comparison of alcoholic pancreatitis in rat and man." Gut. 12:377. 1971.
- 311.- SARLES, H. y TISCORNIA, O.: "Alcohol etilico y pancreatitis calcificante cronica." Med Clin N Am. 58:1331. 1974. (ed. esp).
- 312.- SARLES, H.; PAYAN, H.; TASSO, F. y SAHEL, J.: "Chronic pancreatitis relapsing pancreatitis, calcifications of the pancreas." Pathology en Gastroenterology, Bockus, H.L. Vol. 3, cap 138, p 1040. W.B. Saunders Co, Philadelphia. 1976.
- 313.- SATAKE, K.; UMEYAMA, K. y KOBAYASHI, K.: "An evaluation of endoscopic pancreatocholangiography in surgical patients." Surg Gynec Obstet. 140:349. 1975.
- 314.- SCHAPIRO, H.; BRITT, L.G. y WRUBLE, L.D.: "The effect of chemical and mechanical stimulation on canine pancreatic sphincter pressure." Amer Surg. 36:365. 1970.
- 315.- SCHMIDT, H. y CREUTZFELDT, W.: "The possible role of phospholipase a in the pathogenesis of acute pancreatitis." Scand J Gastroent. 4:39. 1969.

- 316.- SCHMIDT, H.A.: "Glucagon in der Behandlung der akuten Pankreatitis. Ein neues therapeutisches Prinzip?" Internist. 13:461. 1972.
- 317.- SCHMIDT, H. y CREUTZFELD, W.: "Etiology and pathogenesis of pancreatitis" En Gastroenterology, Bockus, H.L. Vol. 3, chap 136, p 1005, W.B. Saunders Co, Philadelphia. 1976.
- 318.- SCHOENBORN, H.: "Intensivmedizin bei akuter Pankreatitis." Internistisches Referat. Langenbecks Arch Chir. (Ger). 337:245. 1974.
- 319.- SCHÖNBORN, H.: "Abdomen agudo y hemorragias gastrointestinales en cuidados intensivos en medicina." Schlömerich, P., Schuster, H.P., Schönborn, H., Baum, P.P. p 387. Ediciones Toray, Barcelona. 1977.
- 320.- SCHRIER, R. W.; MELMON, K.L. y FENSTER, L.F.: "Subcutaneous nodular fat necrosis in pancreatitis." Arch Intern Med. 116:832. 1965.
- 321.- SCHULZ, I.; STROVER, F. y ULLRICH, K.J.: "Lipid soluble weak organic acid buffers as substrate for pancreatic secretion." Pflügers Archiv. 323:121. 1971.
- 322.- SCHUSTER, M.N. y IVER, F.L.: "Psychosis with pancreatitis, a frequent occurrence in-frequently recognized." Arch Inter

Med. 166:288. 1965.

323.- SCOTT, A.J. y KHAN, G.A.: "Origin of bacteria in bile duct bile." Lancet. 2:790. 1967.

324.- SEAREY, R.L.; HAYASHI, S. y BERK, J.E.: "A modified technique for serum lipase determination." Clin Biochem. 1:331. 1968.

325.- SEMERIVA, M.; DUFOUR, D. y DESNUELLE, P.: "On the probable involvement of a histidine residue in the active site of pancreatic lipase." Biochemistry. 10:2143. 1971.

326.- SHADER, A.E. y PAXTON, J.R.: "Fatal pancreatitis." Amer J Surg. 111:369. 1966.

327.- SHARF, B. y BENTAL, E.: "Pancreatic encephalopathy." J Neurol Neurosurg Psychiat. 34:357. 1971.

328.- SHARF, B. y HAREL, D.: "Pancreatic encephalopathy." Harefuah. 83:331. 1972.

329.- SHEEDY, P.F.; STEPHENS, D.H.; HATTERY, M.D. y MC CARTY, R.L.: "Computed tomography in the evaluation of patients with suspected carcinoma of the pancreas." Radiology. 124:731. 1977.

- 330.- SHERINGS, R.J. y VERITS, M.A.: "Central pontine myelolysis associated with hemorrhagic pancreatitis."
J Neurol-Neurosurg Psych. 3:383. 1968.
- 331.- SILVA POZO, J.: "El diagnostico radiologico en las pancreopatas." Med Clin. 52:8. 1969.
- 332.- SJAASTAD, O.; GJESSING, L. y RITLAND, S.: "Chronic relapsing pancreatitis, encephalopathy with disturbance of consciousness and CSF-aminoacid aberration."
J Neurol (Ger). 220:83. 1979.
- 333.- SLAYBACK, J.B.; SWENA, E.M. y THOMAS, J.E.: "The pancreatic secretory response to topical anesthetic block of the small bowel." Surgery. 51:591. 1967.
- 334.- SMALL, D.M.: "Gallstones." New Eng J Med. 279:588. 1968.
- 335.- SMITH, E.H.; BARTRUM, R.J. y CHANG, Y.C.: "Percutaneous aspiration biopsy of the pancreas under ultrasonic guidance." New Eng J Med. 292:825. 1975.
- 336.- SOLOMON, T. y GROSSMAN, M.I.: "Vagal control of pancreatic exocrine secretion." In: Nerves and the Gut (ed). Bookes, F.-Ü- y Evers. P.W. Thorofare: Charles B. Slack. 1976.

- 337.- SOLOMON, T.E. y GROSSMAN, M.I.: "Cholecystokinin and secretin release are not affected by vagotomy or atropine." Gastroenterology. 72:1134. 1977.
- 338.- STEEDMAN, R.A.; DOERING, R. y CARTER, R.: "Surgical aspects of pancreatic abscess." Surg Gynec Obstet. 125:757. 1967.
- 339.- SPAY, G.; CHADENSON, O.; PERROT, E.; JAROSSIN, M. y GUILAUD, M.: "Emergency total pancreatectomy following acute necrosing pancreatitis. Probable encephalopathy: Exitus on 8th day." Lyon Med. 222:1143. 1969.
- 340.- STANLEY, R.J.; SAGEL, S.S. y LEVITT, R.G.: "Computed tomography of the body, early trends in application and accuracy of the method." Amer J Roentgen. 127:53. 1976.
- 341.- STANLEY, R.J.; SAGEL, S.S. y LEVITT, R.G.: "Computed tomography evaluation of the pancreas." Radiology. 124:715. 1977.
- 342.- STEIN, G.N. y LEPANTO, P.B.: "Conventional Radiography. Diagnostic procedures in the study of pancreatic disorders. Part II." En Bockus, H.L. Gastroenterology. Vol. 3, cap. 135. p 978. W.B. Saunders Co. Philadelphia. 1976.
- 343.- STEPHENS, D.H.; HATTERY, R.R. y SHEEDY, R.F.: "Computed

- tomography of the abdomen." Radiology. 119:331. 1976.
- 344.- STOVER, S.L.; WAANGLE, P. y KENNEDY, C.: "Acute hemorrhagic pancreatitis and others visceral changes associated with acute encephalopathy. Report of three cases." J Pediatr. 73:235. 1968.
- 345.- STREMMEL, W.: "Glukagon zur Bekandlung der Pankreatitis." Med Wschr. (Ger). 116:69. 1974.
- 346.- SUSSMAN, H.M.; REYES, E. y VAN CANEGHEM, A.: "Renal and hepatic pathology in hemorrhagic pancreatitis." Am J Gastroenterol. 50:315. 1968.
- 347.- SWANSON, C.H. y SOLOMON, A.K.: "Micropuncture analysis of the cellular mechanisms of electrolyte secretion by the in vitro rabbit pancreas." Journal of General Physiology. 65:22. 1975.
- 348.- SWITZ, D.M.: "Acute alcoholic pancreatitis: effect of clinical presentation and therapies on outcome at a V.A. hospital." Ann Inten Med. 78:816. 1973.
- 349.- SYBERS, H.D.; SHELP, W.D. y MORRISSEY, J.P.: "Pseudocyst of the pancreas with fistulous extension into the neck." New Eng J Med. 278:1058. 1968.

- 350.- TAYLOR, J.H.: "The pancreas an aetiological and therapeutic review of acute pancreatitis." British Journal of Hospital Medicine. p 546. 1977.
- 351.- TAYLOR, I.L.; SOLOMON, T.E.; WALSH, J.H. y GROSSMAN, M.I.: "Physiological blood levels of pancreatic polypeptide (PP) inhibit pancreatic secretion." Gastroenterology. 74:1102. 1978.
- 352.- TEDESCHI, C.G.; WALTER, C.E. y TEDESCHI, L.G.: "Shock and fat embolism: an appraisal." Surg Clin North Am. 48:431. 1968.
- 353.- TEPLICK, G. y HASKIN, M.E.: "Diagnostico radiologico." Vol. 2, p 791. Interamericana, Mexico. 1972.
- 354.- THOMAS, J.E. y CRIDER, J.O.: "The secretion of pancreatic juice in the presence of atropine or hyoscyamine in chronic fistula dogs." J Pharmacol Exp Therap. 87:81. 1946.
- 355.- THOMPSON, B.W.; LIPIN, R.J. y CLARK, R.L.: "Propylthiouracil in acute hemorrhagic pancreatitis." Arch Surg. 88:966. 1964.
- 356.- TRAPNELL, J.E.: "The natural history and prognosis of acute pancreatitis." Ann Roy Coll Surg. 38:265. 1966.
- 357.- TRAPNELL, J.E.: "The natural history and management of

- acute pancreatitis, in the exocrine pancreas." Clin Gastroenterology. 1:147. 1972.
- 358.- TRAPNELL, J.E.; RIGBY, C.C.; TALBOT, C.H. y DUNCAN, E.H. L.: "A controlled trial of trasylol in the treatment of acute pancreatitis." Br J Surg. 61:177. 1974.
- 359.- TRAPNELL, J.E.: "Acute pancreatitis en truelove." S. C. and Goodman, M.J. cap 8, p 117, topics in gastroenterology, Blackwell S.P. 1975.
- 360.- TRAPNELL, J.E. y DUNCAN, E.H.L.: "Patterns of incidence in acute pancreatitis." Br Med J. 2:179. 1975.
- 361.- TRAVERSO, L.W.; DAMUS, P.S. y LONGMIRE, W.P.: "Pancreatitis of unusual origin." Surg Gynecol Obstet. 141:383. 1975.
- 362.- ULIN, A.W. y SOKOLIC, J.H.: "Mortality factors in experimental hemorrhagic pancreatitis." Gastroenterology. 38:751. 1960.
- 363.- UNGER, R.H.; KETTERER, H. y DAPRE, J.: "The effects of secretin, pancreozymin and gastrin on insulin and glucagon secretion in anesthetized dogs." J Clin Invest. 46:630. 1967.

- 364.- VAGNE, M. y GROSSMAN, M.I.: "Gastric and pancreatic secretion in response to gastric destention in dogs." Gastroenterology. 57:300. 1969.
- 365.- VALENZUELA, J.E.; WALSH, J.H. y ISENBURG, J.I.: "Effect of gastrin on pancreatic enzyme secretion and gall-bladder emptying in man." Gastroenterology. 71:409. 1976.
- 366.- VINKEN, P.J. y BRUYN, G.W. (ed): Handbook of clinical neurology. Vol 27. "Metabolic and dificiencia diseases of the nervous sistem." 449p. 1976.
- 367.- VOGEL, F.S.: "Demyelinitation induced 'experimentally by means of lipase. Fed Proc. 9:347. 1950.
- 368.- VOGEL, F.S.: "Demyelinitation induced in living rabbits by means of a lipolytic enzyme preparation." J Exper Med. 93:297. 1951.
- 369.- VOGEL, F.S.: "Cerebral demyelinitation and focal visceral lesions in a case of acute hemorrhagic pancreatitis with a consideration of the possible role of circulating enzymes in the causations of the lesions." Ama Arch Path. 52:355. 1951.

- 370.- WALLS, W.J.; GONZALEZ, G. y MARTIN, N.L.: "B-scan ultrasound evaluation of the pancreas." Radiology. 114:127. 1975.
- 371.- WARSHAW, A.L.: "Pancreatic abscess." New Eng J Med. 287:1234. 1972.
- 372.- WARSHAW, A.L.: "Inflammatory masses following acute pancreatitis. Phlegman, pseudocysts and abscess." Surg Clin North Am. 54:621. 1974.
- 373.- WARSHAW, A.L.; IMBMEBO, A.L.; CIVETTA, J.M. y DAGETT, J. M.: "Surgical intervention in acute necrotizing pancreatitis." Am J Surg. 127:484. 1974.
- 374.- WARREN, W.D.; MARSH, W.H. y MULLER, W.H.: "Experimental production of pseudocysts of the pancreas with preliminary observations of internal drainage." Surg Gynec Obstet. 105:385. 1957.
- 375.- WEINER, S.; GRAMATICA, L. y VOEGLE, L.D.: "Role of the lymphatic system in the pathogenesis of inflammatory disease in the biliary tract and pancreas." Amer J Surg. 119:55. 1970.
- 376.- WEIR, G.C.; LESSER, P.B.; DROP, L.J. ; FISCHER, J.E. y WARSHAW, A.L.: "The hypocalcemia of acute pancreatitis."

Ann Intern Med. 83:485. 1975.

377.- WELBOURN, R.G.; ARMITAGE, P. y GILMORE, O.J.A.: "M.R.C. multicentre trial of glucagon and aprotinin. Death from acute pancreatitis." Lancet. 2:53 2. 1977.

378.- WHITE, T.T.; MURAT, J.E. y MORGAN, A.: "Pancreatitis I. Review of 733 cases of pancreatitis from three seattle hospitals." Northwest Med. 67:377. 1968.

379.- WHITE, T.T. y ALLAN, B.J.: "Activacion intrapancreatica de la etiologia de la pancreatitis y del cancer de pancreas." Med Clin N Am. 58:1304. 1974. (ed. esp).

380.- WHITE, T.T. y HEIMBACH, D.M.: "Sequestrectomy and hyperalimentation in the treatment of hemorrhagic pancreatitis." Am J Surg. 132:270. 1976.

381.- WILLIAMS, J.A. y CHANDLER, D.: " Ca^{++} and pancreatic amylase release." American Journal of Physiology. 288:1729. 1975.

382.- WILLIAMS, J.A.: " Na^+ dependence of in vitro pancreatic amylase release." American Journal of Physiology. 229:1023. 1975.

- 383.- WINSHIP, D.; HENSTORF, H. y WILHELM, K.: "Pancreatic pseudocyst." Gastroenterology. 73:593. 1977.
- 384.- WITTENBERG, J.; FRIEBERG, H.V.; BLACK, E.B.; KIRPATRICK, R.H.; SCHAFFER, D.L.; IKODA, M.K. y FERRUCI, J.T.jr.: "Clinical efficacy of computed body tomography." Am J Roentgen. 131:5. 1978.
- 385.- WITTENBERG, J. y FERRUCI, J.T.jr.: "Computed body tomography." Gastroenterology. 74:287. 1978.
- 386.- WIZEMAN, V. y SCHULZ, I.: "Influence of amphotericin, amiloride, ionophores and 2,4 dinitrophenol on the secretion of the isolated cat's pancreas." Pflügers Archiv, 339:317. 1973.
- 387.- WOOD, R.A.B.; MOOSSA, A.R. y BLACKSTONE, M.O.: "Comparative value of four methods of investigating the pancreas." Surgery. 80:518. 1976.
- 388.- WORMSLEY KG y GOLDBERG, D.M.: "The interrelationship of the pancreatic enzymes." Gut. 13:398. 1972.
- 389.- ZIEVE, L. y VOGEL, W.C.: "Measurement of lecithinase A in serum and other body fluids." J Lab Clin Med. 57:586. 1961.

- 390.- ZIEVE, L.: "Relationship between acute pancreatitis and hyperlipemia." Med Clin N Am. 52:1493. 1968.